

(a) *cis*-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温においての2-アミノメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (250mg, 1.51mmol) の水溶液 (4ml) に、炭酸カリウム (375mg, 2.72mmol) 、エトキシカルボニルフタルイミド (364mg, 1.66mmol) を加えた。3時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*cis*-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (291.6mg, 75%) を得た。

(b) {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

実施例640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

(c) {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン (53.8mg, 0.207mmol) の2-プロパノール (1ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (249μl, 0.249mmol) を加えた。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を2-プロパノール/アセトニトリルで晶析し、{*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩 (49.4mg, 81%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2929, 1508, 1259, 1080, 810.

実施例649

{*trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

(a) 1-シアノシクロヘキサノ-3-オンの合成

窒素雰囲気下、室温において2-シクロヘキセン-1-オン (5.0 g, 0.052 mol) の15%-N,N-ジメチルホルムアミド水溶液 (60 ml) に、塩化アンモニウム (4.17 g, 0.078 mol)、シアン化カリウム (6.77 g, 0.104 mol) を加え、100℃とした。3時間後、反応溶液を水
5 に移し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、1-シアノシクロヘキサン-3-オン (345.4 mg, 5.4%) を得た。

(b) cis-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イ
10 ソインドール-1, 3(2H)-ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温において1-シアノシクロヘキサン-3-オン (100 mg, 0.812 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (92 mg, 2.44 mmol) を加え、還流した。5時間後、反応溶液に水、水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、減圧濾過後ろ液に
15 1M-塩酸-ジエチルエーテル (974 μ l, 0.974 mmol) を加えた。これを減圧濃縮して得られた残渣の水溶液 (4 ml) に室温にて炭酸カリウム (202 mg, 1.46 mmol)、エトキシカルボニルフタルイミド (196 mg, 0.893 mmol)、アセトニトリル (1 ml) を加えた。21時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
20 燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (83.5 mg, 40%, シス:トランス=12:1) を得た。

25 (c) [trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]メチルアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.04 (1H, m), 1.26 (1

H, m), 1.47 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.74-2.10 (5H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (2H, m), 4.54 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.02 (1H, s).

5 実施例 650

{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩合成

(a) cis-3-メトキシシクロヘキサノカルボアミド および
trans-3-メトキシシクロヘキサノカルボアミドの合成

- 10 窒素雰囲気下、室温において3-メトキシシクロヘキシルカルボン酸 (1.0 g, 6.32 mmol, シス:トランス=4:3) のトルエン (20 ml) 溶液に、塩化チオニル (902 mg, 7.59 mmol) を加え、50℃とした。2時間後、未反応だったためN、N-ジメチルホルムアミド (4滴) を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム (20 ml) 溶液を、室温にて
 - 15 飽和アンモニウムクロロホルム溶液 (15 ml) に滴下した。19時間後、反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、cis-3-メトキシシクロヘキサノカルボアミド (364.1 mg, 37%) およびtrans-3-メトキシシクロヘキサノカルボアミド (261.3 mg, 26%) を得た。
 - 20 (b) trans-2-[(3-メトキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成
- 実施例 649 (b) の方法に準じて反応を行なった。

(c) trans-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 25 窒素雰囲気下、-40℃においてtrans-2-[(3-メトキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (100 mg, 0.366 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (247 mg, 1.65 mmol) と15-クラウン-5 (327 μ l, 1.65 mmol) のジクロロメタン (2.7 ml) 溶液をゆつくり滴下した。10

分後、1M-トリプロモボラン-ジクロロメタン溶液 (1. 10 ml, 1. 10 mmol) 滴下した。1時間後、徐々に昇温し2. 5時間後に0℃とした。さらに室温で14時間後、反応溶液を氷に移しクロロホルムで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-2- [(3-ヒドロキシシクロヘキシル)

5 メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (63. 2 mg, 67%) を得た。

(d) {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

10 実施例640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

(e) {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン (25. 8 mg, 0. 0995 mmol) の2-プロパノール (1 ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (119 μ l, 0. 119 mmol) を加えた。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を2-プロパノール/ジエチルエーテルで晶析し、

15 {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩 (21. 8 mg, 74%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 0. 93 (1H, m), 1. 11 (1H, m), 1. 28 (2H, m), 1. 67-1. 78 (3H, m), 2. 02 (1H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 4. 03 (1H, m), 7. 14 (1H, d, J=

25 9. 0 Hz), 7. 26 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 86 (3H, br s.), 8. 01 (1H, s).

実施例651

trans-N- {4- [(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミンの合成

- 窒素雰囲気下、室温において実施例412で得た *trans*-N, N-ジメチル-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの一塩酸塩 (100mg, 0.323mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、トリエチルアミン (112μl, 0.807mmol)、塩化アセチル (25.2μl, 0.355mmol) を加えた。1時間後、さらにトリエチルアミン (0.420mmol)、塩化アセチル (0.355mmol) を加えた。2時間後、反応溶液を水に移しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、*trans*-N- {4- [(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン (20.1mg, 20%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1705, 1508, 1252, 935, 814.

15 実施例652

メチル *trans*-5- { [4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} -4-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート の合成

- 窒素雰囲気下、0℃において実施例412で得た *trans*-N, N-ジメチル-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの一塩酸塩 (100mg, 0.323mmol) のアセトン (2ml) 溶液に、トリエチルアミン (135μl, 0.968mmol)、クロロギ酸メチル (37μl, 0.484mmol) を加え、15分後室温に昇温した。1時間後、さらにトリエチルアミン (0.646mmol)、クロロギ酸メチル (0.484mmol) を加えた。1時間後、クロロホルム (2ml) を加えた。さらに3時間後、反応溶液を飽和食塩水に移しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、メチル *trans*-5- { [4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} -4-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (38.7

mg, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.22-1.47 (4H, m),
1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.21 (6H, s),
2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 4.00 (3H, s),
5 4.17 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85
(1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.48 (1H, s).

実施例 653

{cis-1-メチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成

- 10 (a) メチル cis-3-メトキシシクロヘキサノールカルボキシレート および
メチル trans-3-メトキシシクロヘキサノールカルボキシレートの合成
窒素雰囲気下、 -5°C においてメタノール (30 ml) に塩化チオニル (11.3 g, 0.0948 mol) を20分かけてゆっくり滴下した。15分後、3-
メトキシシクロヘキシルカルボン酸 (5.0 g, 0.0316 mol, シス:ト
15 ランス=4:3) のメタノール (30 ml) 溶液を15分かけて滴下した。2.
5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで希釈、これを飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ヘキサノール/酢酸エチルで溶出) で精製し、メチル
20 cis-3-メトキシシクロヘキサノールカルボキシレート (3.0673 g, 56
%) およびメチル trans-3-メトキシシクロヘキサノールカルボキシレート
(1.5859 g, 29%)を得た。

(b) メチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサノールカルボキシレートの合成

- 25 窒素雰囲気下、 -78°C においてメチル cis-3-メトキシシクロヘキサ
ノールカルボキシレート (1.80 g, 0.0105 mol) のテトラヒドロフラン
(36 ml) 溶液に2M-リチウムジイソプロピルアミド溶液 (7.32 ml,
0.0146 mmol) を15分かけて滴下した。3時間後、ヨウ化メチル (4.
45 g, 0.0314 mmol) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液を20分

かけて滴下し、徐々に0℃まで昇温した。3時間後、飽和アンモニウム水溶液を加え水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルで溶出）で精製し、メチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート（1.8985 g, 98%, 4:1の異性体混合物）を得た。

(c) trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸の合成

窒素雰囲気下、室温においてメチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート（1.9835 g, 0.0106 mol, 4:1の混合物）のメタノール（16 ml）溶液に、2M-水酸化リチウム水溶液（16.0 ml, 0.0319 mol）を加えた。1時間後、50℃とした。さらに3時間後、2M-水酸化リチウム水溶液（0.0213 mol）を加えた。1時間後、塩酸水によりpH=4~5としクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノールで溶出）で精製した。これをヘキサンで再結晶し白色固体trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（1.178 g, 64%）、ろ液残渣としてcis-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（469.2 mg, 26%, 33%-trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸の混合物）を得た。

(d) trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボアミドの合成

窒素雰囲気下、室温においてtrans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（470 mg, 2.73 mmol）のトルエン（10 ml）溶液に、塩化チオニル（390 mg, 3.27 mmol）、N、N-ジメチルホルムアミド（4滴）を加え、50℃とした。6時間後、100℃とした。さらに1時間後、塩化チオニル（1.64 mmol）を追加した。2時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム（10 ml）溶液を、室温にて飽和アンモニアクロロホルム溶液（10 ml）に滴下した。2時間後、50℃とした。9時間後、

反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル→クロロホルム／メタノールで溶出）で精製し、trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボアミド（389.8mg, 83%）を得た。

- 5 (e) 2-[(3-メトキシ-1-メチルシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

実施例649(b)の方法に準じて反応を行なった。

(f) 2-[(3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

- 10 実施例650(c)の方法に準じて反応を行なった。

(g) {cis-1-メチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 2921, 1508, 1221, 941, 816.

実施例654

trans-2,2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

- 20 (a) 2,2-ジメチル-5-オキシシクロヘキサンカルボニトリルの合成

窒素雰囲気下、室温において4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン（5.0g, 0.0403mol）のN,N-ジメチルホルムアミド（30ml）溶液に、塩化アンモニウム（2.37g, 0.0443mol）の水溶液（10ml）、シアン化カリウム（3.15g, 0.0483mol）の水溶液（20ml）を滴下し、70℃に昇温した。2時間後、反応溶液を水に移しジエチルエーテルで抽出し、さらにジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、2,2-ジメチル-5-オキシシクロヘキサンカルボニトリル（4.033g, 66%）を得た。

(b) *cis*-5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサンカルボニトリルの合成

- 窒素雰囲気下、0℃において水素化ホウ素ナトリウム (1.00 g, 0.0265 mol) のメタノール (40 ml) 溶液に、2, 2-ジメチル-5-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (4.0 g, 0.0265 mol) のメタノール (30 ml) 溶液を滴下した。1時間後、さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.0133 mol) を加え、室温に昇温した。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*cis*-5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサンカルボニトリル (3.0550 g, 75%) を得た。

(c) *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

- 窒素雰囲気下、室温においての *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリル (500 mg, 3.37 mmol) のトルエン (12 ml) 溶液に90%-シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (1.05 g, 4.05 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を滴下し、続いて実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (507 mg, 3.54 mmol) を加え、100℃とした。4時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、*trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリル (351.1 mg, 46%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3176, 2954, 1508, 1223, 1094, 945.

実施例 655

trans-4-メチル-5- { [3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキシル] オキシ} -1H-インダゾールの合成

- (a) cis-3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール
 5 および trans-3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノールの合成

- 窒素雰囲気下、0℃において文献既知の 3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール (1.68 g, 9.07 mmol) のメタノール (17 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (343 mg, 9.07 mmol) を加えた。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール (499.1 mg, 15.29%) および trans-3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキサノール (259.6 mg, 15%)、異性体混合物 (55%) を得た。

(b) trans-4-メチル-5- { [3- (1-メチル-1-ニトロエチル) シクロヘキシル] オキシ} -1H-インダゾールの合成

実施例 654 (c) の方法に準じて反応を行なった。

- 20 IR (neat) cm^{-1} ; 3184, 2931, 1533, 1508, 1220, 951, 845.

実施例 656

cis-4- [(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

- 25 (a) 4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノールの合成

スルファニル酸ナトリウム二水和物 (5.78 g, 25.0 mmol) の水溶液 (20 ml) に亜硝酸ナトリウム (1.90 g, 27.5 mmol) の水溶液 (4 ml) を加えた。この溶液を濃塩酸 (5.1 ml) と氷 (30 g) の入ったビーカーへと滴下し、20分間氷浴中で保温しA液とした。3, 5-ジメチルフ

エノール (3.05 g, 250 mmol) に水酸化ナトリウム (5.50 g, 138 mmol) の水溶液 (30 ml)、および氷 (20 g) を加えて溶解後、氷浴中にてA液を滴下していった。氷浴中にて1時間攪拌後、65℃〜75℃に過熱し、ジチオン酸ナトリウム (16.8 g, 96.5 mmol) を溶液の色が退色するまで加えた。室温に戻して30分間攪拌後、生じた固体をろ取り、乾燥することにより、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール (2.46 g, 72%) を得た。

- (b) 酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] の合成
4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール (1.10 g, 8.02 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 懸濁液にピリジン (3.30 ml, 40.8 mmol)、無水酢酸 (1.90 ml, 20.1 mmol) を加えて70℃で1時間攪拌した。室温に戻した後にヘキサン (60 ml) を加えて晶析した。ろ取、乾燥することにより酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] (1.69 g, 96%) を得た。
- (c) 酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) の合成

- 酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] (1.69 g, 7.64 mmol) の酢酸エチル (26 ml) 溶液に無水酢酸 (2.20 ml, 23.3 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (124 mg, 0.383 mmol)、酢酸カリウム (1.50 g, 15.3 mmol)、亜硝酸イソアミル (1.34 ml, 9.97 mmol) を順次加えて4時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:1-5:1) にて精製後、ジエチルエーテルにて洗浄することにより酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) (875 mg, 49%) を得た。

- (d) 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール の合成

酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) (850 mg, 3.66 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1:1, 7.4

ml) 溶液に 2N-水酸化リチウム水溶液 (3.7 ml, 7.4 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100 : 3) にて精製することにより 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール (505 mg, 93%) を得た。

(e) cis-4- [(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 323 (a) で得た 2- (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (123 mg, 0.502 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール (111 mg, 0.749 mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (226 μ l) を加えて 100°C にて 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに 30% メチルアミン-エタノール溶液 (4 ml) を加えて 3 時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 7 : 1 : 0.1) にて精製することにより cis-4- [(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (70 mg, 57%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1163, 1016, 953, 941, 924.

実施例 656 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 657 の化合物を合成した。但し、3-エチルフェノールを原料に用いた。

実施例 657

cis-4- [(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1504, 1448, 1348, 1213, 1205, 1066, 810.

実施例 658

c i s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ]
シクロヘキサミンの合成

(a) 酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) の合成

- 5 2 , 3 , 5 - トリメチルフェノールを原料に用いて、実施例 2 a) 、 b) の方法に準じて反応を行い合成した酢酸 [4 - (アセチルアミノ) - 2 , 3 , 5 - トリメチルフェニル] (4 1 . 4 g , 0 . 1 7 6 m o l) の酢酸エチル (6 0 0 m l) 溶液に無水酢酸 (4 9 . 8 m l , 0 . 5 2 8 m o l) 、テトラブチルアンモニウムブロミド (2 . 8 5 g , 0 . 0 0 8 8 m o l) 、酢酸カリウム (3 4 . 5 g , 0 . 3 5 2 m o l) 、亜硝酸イソアミル (3 0 . 7 m l , 0 . 2 2 9 m o l) を順次加えて 4 時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン、ジエチルエーテル、メタノールにて順次洗浄し、酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) (2 0 . 4 g , 4 7 %) を得た。またろ液について減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにてヘキサノール - 酢酸エチル = 1 : 1 のフラクションから、酢酸 (4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) と酢酸 (6 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) の混合物 (約 1 : 1 , 7 . 1 g , 2 0 %) もあわせて得た。
- 10 5 g , 0 . 3 5 2 m o l) 、亜硝酸イソアミル (3 0 . 7 m l , 0 . 2 2 9 m o l) を順次加えて 4 時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン、ジエチルエーテル、メタノールにて順次洗浄し、酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) (2 0 . 4 g , 4 7 %) を得た。またろ液について減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにてヘキサノール - 酢酸エチル = 1 : 1 のフラクションから、酢酸 (4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) と酢酸 (6 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) の混合物 (約 1 : 1 , 7 . 1 g , 2 0 %) もあわせて得た。

- 20 (b) 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - オールの合成

酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) (2 0 . 3 g , 8 2 . 4 m m o l) のメタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1 , 1 7 0 m l) 溶液に氷冷下 2 N - 水酸化リチウム水溶液 (8 5 m l , 1 7 0 m m o l) を加えて室温で 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。アセトニトリルにてリバルブ洗浄することにより 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - オール (1 3 . 0 g , 9 7 %) を得た。

25 反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。アセトニトリルにてリバルブ洗浄することにより 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - オール (1 3 . 0 g , 9 7 %) を得た。

(c) c i s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オ

キシ] シクロヘキサミンの合成

- 実施例 323 (a) で得た 2- (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-1, 3 (2H)-ジオン (123mg, 0.502mmol) のトルエン溶液 (3ml) に 4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール (122mg, 0.752mmol)、シアノメチレントリ-
5 n-ブチルホスホラン (201mg, 0.750mmol) を加えて 100℃ にて 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに 30%メチルアミン-エタノール溶液 (10ml) を加えて 3 時間加熱還流した。一旦溶媒を
10 留去した後に、再度 30%メチルアミン-エタノール溶液 (10ml) を加えて 7 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1) にて精製することにより cis-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (54mg, 42%) を得た。
- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 2927, 1676, 1201, 1136, 1001, 949.

実施例 659

cis-3- [(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

- 20 (a) 4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールの合成
- 酢酸 (4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) と酢酸 (6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) の混合物 (約 1:1, 5.30g, 26.0mmol) のメタノール (30ml) 溶液に氷冷下 2N-水酸化リチウム水溶液 (28.6ml, 57.2mmol) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。
25 た。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出することにより 4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールと 6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールの混合物 (4.31g, 100%) を得た。この混合物にテトラヒドロフラン (200ml)、N-クロロコハク酸イミド (1.74g, 13.0mmol) を加えて 50℃ にて 3 時間攪拌した。水にあ

けて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより粗生成物を得た。メタノールにて3回洗浄することにより、4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール(440mg)を得た。またろ液の溶媒を減圧下留去した後、

5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1)にて精製することにより4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール(980mg, 計1.42g, 56%)を得た。

(b) cis-3-[(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミンの合成

- 10 実施例385(b)で得た2-(trans-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインダゾール-1, 3(2H)-ジオン(246mg, 1.00mmol)のトルエン溶液(4ml)に4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール(197mg, 1.00mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(349mg, 1.30mmol)を加えて10
- 15 0℃にて3.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミン-エタノール溶液(5ml)を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、分取薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1)にて精製することにより cis-
- 20 -3-[(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン(19mg, 7%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1473, 1352, 1296, 1074, 995, 933.

- 実施例658の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例660、661
- 25 の化合物を合成した。

実施例660

cis-3-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1523, 1450, 1356, 1

323, 1099, 1001, 937.

実施例661

trans-4-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

5 IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1227, 1109, 1086, 941, 937, 850.

実施例662

cis-N-{4-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミンの合成

- 10 実施例658で得たcis-4-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100mg, 0.386 mmol) のメタノール溶液 (2ml) に36%ホルマリン水溶液 (161 μl , 1.93 mmol) を加え、1時間室温で攪拌した。そこへシアノ水素化ホウ素ナトリウム (51mg, 0.771 mmol)、酢酸 (110 μl , 1.92
- 15 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。窒素ガスでメタノールを飛ばし、クロロホルム-1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、組成生物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1) にて精製し、cis-N-{4-[(4, 7
- 20 -ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン (77mg, 69%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1327, 1227, 1109, 1032, 935.

- 実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例663、664
- 25 の化合物を合成した。但し、実施例660で得たcis-3-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例663

cis-N-{3-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オ

キシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1522, 1323, 1099, 1007, 949.

実施例664

- 5 cis-N-ベンジル-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1525, 1452, 1356, 1323, 1196, 1097, 1007, 953.

- 10 実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例665の化合物を合成した。

実施例665

cis-N-ベンジル-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1523, 1450, 1442, 1323, 1101, 937.

実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例666、667の化合物を合成した。但し、実施例661で得たtrans-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

- 20 実施例666

trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1520, 1450, 1093, 1055, 1036, 953, 928.

- 25 実施例667

trans-N-ベンジル-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1452, 1325, 1201, 1103, 944.

実施例 668

cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

- 実施例 658 で得た cis-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナム (100mg, 0.386 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2ml) にトリエチルアミン (108 μ l, 0.775 mmol)、プロピオン酸 (32 μ l, 0.429 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド・塩酸塩 (83mg, 0.433 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (58mg, 0.429 mmol) を順次加えて室温で 20 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチル-トルエン 1:1 にて抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:2) にて精製し、cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (134mg, 100%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1641, 1541, 1524, 1325, 1128, 1103, 943.

- 実施例 668 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 669 の化合物を合成した。但し、実施例 660 で得た cis-3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナムを原料に用いた。

実施例 669

cis-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

- IR (neat) cm^{-1} ; 1639, 1541, 1522, 1323, 1101, 1003, 949.

実施例 668 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 670 の化合物を合成した。但し、実施例 661 で得た trans-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナムを原料に用い

た。

実施例 670

trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 5 IR (neat) cm^{-1} ; 1632, 1537, 1525, 1325, 1200, 1111, 1082, 943.

実施例 671

cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミンの合成

- 10 実施例 668 で得た cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (116mg, 0.368mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) に水素化リチウムアルミニウム (70mg, 1.84mmol) を加えて 5 時間加熱還流した。テトラヒドロフラン 10ml を加えて希釈した後、氷冷下にて水 (76 μ l)、4N-水
- 15 酸化ナトリウム水溶液 (76 μ l)、水 (230 μ l) を順次注意深く加えて反応を停止した。セライトろ過を行い、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 7:1:0.1) にて精製し、cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン
- 20 (64mg, 58%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1522, 1325, 1232, 1213, 1105, 939, 920.

実施例 671 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 672 の化合物を合成した。但し、実施例 669 で得た cis-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを原料に用いた。

実施例 672

cis-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン

- 25 ル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 1524, 1454, 1356, 1323, 1099, 1003, 951.

- 実施例671の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例673の化合物を合成した。但し、実施例670で得た trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド原料に用いた。

実施例673

trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン

- IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1327, 1200, 1107, 941.

実施例674

2- {cis- 4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 実施例402で得た5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インダゾール (2.96 g, 20.0 mmol), 実施例で得た 323 (a) 2- (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (4.90 g, 20.0 mmol), トリフェニルホスフィン (5.77 g, 22.0 mmol), テトラヒドロフラン (120 ml) の混合物に氷冷下、ジイソプロピルジカルボキシレート (4.85 g, 24.0 mmol) を滴下し、30分後室温に昇温して終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えてクロロホルム (120 ml) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1) で溶出することにより精製し、2- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.76 g, 23%) を得た。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.45-1.72 (4H, m), 2.03 (2H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 2.55-2.67 (5H, m), 4.

0.5-4.17 (1H, m), 4.59 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.75-7.88 (4H, m), 8.03 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 675

- 5 cis-4- [(1, 4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

(a) 2- {cis-4- [(1, 4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンおよび2- {cis-4- [(2, 4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 実施例 674 で得た cis-2- [4- (4-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (75 mg, 0.200 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液に炭酸カリウム (55 mg, 0.398 mmol) 、ヨウ化メチル (15 μ l, 0.241 mmol) を順次加えて 60°C で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、ヘキサン/酢酸エチル=2:1 のフラクションより 2-
- 20 {cis-4- [(1, 4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (31 mg, 40%) を、ヘキサン-酢酸エチル=1:1 のフラクションより 2- {cis-4- [(2, 4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (1
- 25 3 mg, 17%) を得た。

(b) cis-4- [(1, 4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

2- {cis-4- [(1, 4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン

(30 mg, 0.077 mmol) に 30%メチルアミン-エタノール溶液 (3 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100:10:1) により精製し、cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (16 mg, 80%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ; 1.68 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.82 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.43 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.94 (1H, s).

10 実施例 676

cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 675 (a) で得た 2-{cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3 (2H)-ジオン (12 mg, 0.031 mmol) に 30%メチルアミン-エタノール溶液 (2 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100:10:1) により精製し、cis-4-[(2,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (8 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ; 1.71 (6H, m), 2.04 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.86 (1H, m), 4.16 (3H, s), 4.16 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.35 (1H, m), 8.09 (1H, s).

25 実施例 675、676 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 677 ~ 680 の化合物を合成した。

実施例 677

cis-4-[(1-ブチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.27 (2H, sex, $J=7.4$ Hz), 1.66 (6H, m), 1.83 (2H, qu, $J=7.4$ Hz), 2.02 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.78 (1H, m), 4.34 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.41 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.94 (1H, s).

実施例678

cis-4-[(2-ブチル-4-メチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.31 (2H, six, $J=7.5$ Hz), 1.67 (6H, m), 1.95 (2H, qu, $J=7.3$ Hz), 2.02 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.8 (1H, m), 4.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.40 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.12 (1H, s).

実施例679

cis-4-[(4-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.67 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.79 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.12 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.07 (1H, s).

実施例680

25 cis-4-[(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.66 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.77 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.20 (2H, q, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, d,

$J = 9.3 \text{ Hz}$ ）、 7.43 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s)。

実施例 681

cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(a) 2- {cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例 674 で得た cis-2- [4- (4-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (375 mg, 0.999 mmol) のジオキサン (3 ml) 懸濁液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加えた。氷冷下臭素 (36 μ l, 0.699 mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、2 時間その温度で攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えてエタノール共沸により水を除去した。エタノール (30 ml) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (38 mg, 0.200 mmol) を加えて加熱還流した。2 時間後 p-トルエンスルホン酸一水和物 (152 mg, 0.80 mmol) を加えて更に 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し酢酸エチルを加え、1N-塩酸で洗浄した。水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。ここへ 1, 2-ジクロロエタン (5 ml) を加え、さらに 2H-3, 4-ジヒドロピラン (140 μ l, 1.53 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (38 mg, 0.200 mmol) を加えて 1 週間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) にて精製することにより 2- {cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (162 mg, 30%) を得た。

(b) cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

- 2- {cis-4- [(3-ブromo-4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-
ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル-
-1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (154mg, 0.286
mmol) のシクロメタン溶液 (7.2ml) にトリフルオロ酢酸 (1.8
5 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エ
チルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下
溶媒を留去した。ここに30%メチルアミン-エタノール溶液 (10ml) を加
えて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1) にて精製
10 することにより cis-4- [(3-ブromo-4-メチル-1H-インダゾール
-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (70mg, 75%) を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) δ; 1.71 (6H, m), 2.06 (2
H, m), 2.69 (3H, s), 2.93 (1H, m), 4.44 (1
H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (1H, d,
15 J=9.0 Hz) .

実施例682

4-エチル-1H-インダゾール-5-オール合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2
H-ピラン-2-イルオキシ) -4-ビニル-1H-インダゾールの合成

- 20 実施例607 (a) 4-ブromo-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル
-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール
(2.00g, 5.25mmol)、トリブチルビニルすず (1.83g, 5.
77mmol)、及び、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (6
06mg, 0.524mmol) の混合物をトルエン (26.0ml) 中で加熱
25 還流下、5時間保温攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウ
ム (202mg, 0.171mmol) を追加し加熱還流下さらに3時間保温攪
拌した。冷却後、酢酸エチル希釈して10%アンモニア水を加えて攪拌し、セラ
イトろ過した後、水と酢酸エチルで分配し有機相を飽和 食塩水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-4-ビニル-1H-インダゾール（1.35g, 78%）を得た。

- (b) 4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾールの合成

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-4-ビニル-1H-インダゾール（1.35g, 4.11mmol）の酢酸エチル（40ml）溶液に10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 50mg）を水素雰囲気下、室温常圧で6時間攪拌した。10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 670mg）を追加しさらに1.5時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（1.41g）を得た。

(c) 4-エチル-1H-インダゾール-5-オール合成

- 15 4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（1.40g）をテトラヒドロフラン（5.0ml）と水（2.5ml）の混合溶媒中に懸濁し、トリフルオロ酢酸（10.0ml）を加え室温で2.5時間保温攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-エチル-1H-インダゾール-5-オール（314mg, 47%）を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.69 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例683、684の化合物を合成した。ただし実施例682で得た4-エチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例683

4-エチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.66-2.75 (2H, m), 2.98 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.14-3.21 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.8, 0.92 Hz), 8.06 (1H, d, J=0.92 Hz).

実施例684

- 10 5-(アゼパイン-4-イルオキシ)-4-エチル-1H-インダゾール

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.54-1.67 (1H, m), 1.82-2.20 (5H, m), 2.82-3.12 (6H, m), 4.45 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 1.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=1.0 Hz).

実施例685

4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 2-[1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-イル]プロパン-2-オールの合成

- 実施例607(a) 4-ブromo-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (3.81 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を-78℃に冷却し、1.57M *n*-ブチルリチウム (7.64 ml, 12.0 mmol) を滴下した。30分間、-78℃で保冷後、アセトン (1.10 ml, 15.0 mmol) を滴下し-78℃で1時間保冷攪拌した。室温まで昇温し、さらに1時間保温攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム水を加えて攪拌し、酢酸エチルで分配抽出し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、2-〔1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール-4-イル〕プロパン-2-オール（2.46 g, 68%）を得た。

- 5 (b) 4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- オートクレープ中で2-〔1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール-4-イル〕プロパン-2-オール（1.92 g, 5.33 mmol）のエタノール（26 ml）溶液に10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 1.0 g）を加え、60℃, 30気圧の水素雰囲気下で5時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムク
15 ロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（301 mg, 16%）、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール（586 mg, 42%）を得た。

- 20 (c) 4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- 4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（301 mg, 0.871 mmol）、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール（586 mg, 2.25
25 mmol）の混合物をジクロロメタン（26 ml）溶液にして、トリフルオロ酢酸（6.5 ml）を加え室温で4時間保温攪拌した。酢酸エチルで希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-イソプロピル-1H-

インダゾール-5-オール (430mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.48 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 3.59 (1H, sep, $J=7.2$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.16 (15 H, s).

実施例640(a)に準じて反応を行ない、以下に示す実施例686~689の化合物を合成した。ただし実施例685で得た4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例686

- 10 trans-3- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2866, 1230, 943, 914.

実施例687

- 15 cis-3- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 2862, 1221, 1030, 941, 908.

実施例688

- 20 trans-4- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2864, 1225, 1045, 943, 908.

実施例689

- 25 cis-4- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 2866, 1223, 1036, 939, 906.

実施例690

5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルの合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル

実施例607 (a) で得た4-プロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール (763mg, 2.00mmol)、ヨウ化銅(I) (76mg, 0.40mmol)、シアン化ナトリウム (412mg, 8.40mmol)、及び、テラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (240mg, 0.208mmol) の混合物をプロピオニトリル (10.0ml) 中で加熱還流下16時間保温撹拌した。冷却後、酢酸エチル希釈してセライトろ過した後、水と酢酸エチルで分配し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル (254mg, 39%) を得た。

(b) 5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル (227mg, 0.693mmol) のジクロロメタン (6.5ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5ml) を室温で滴下し、さらに室温で1.5時間保温撹拌した。酢酸エチル希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水でpH7に調整後分配抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル (108mg, 98%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3404, 2224, 1147, 937, 928.

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例691の化合物を合成した。ただし実施例690で得た5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-

4-カルボニトリルを原料に用いた。

実施例 691

5-(アゼパシー-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2211, 1495, 1313, 15246, 931.

実施例 640 (a) に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 692~695 の化合物を合成した。ただし実施例 690 で得た 5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを原料に用いた。

実施例 692

10 trans-5-[(3-アミノシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2218, 1497, 1308, 1240, 941.

実施例 693

15 cis-5-[(3-アミノシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 2216, 1497, 1311, 1242, 945.

実施例 694

20 trans-5-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2922, 2208, 1489, 1313, 1248, 935.

実施例 695

25 cis-5-[(4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2925, 2213, 1487, 1053, 1011, 930.

実施例 696

5- (アゼパシ-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド
の合成

実施例691で得た5- (アゼパシ-4-イルオキシ) -1H-インダゾール
-4-カルボニトリル (9.2 mg, 0.036 mmol) のt-ブタノール

- 5 (2 ml) 溶液に水酸化カリウム (粉末、100 mg) を室温で添加し、加熱
還流下30時間保温撹拌した。エタノール希釈してろ過、減圧濃縮して粗生成物
を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/
28%アンモニア水で溶出) で精製し5- (アゼパシ-4-イルオキシ) -1H-
インダゾール-4-カルボキサミド (2.5 mg, 25%) を得た。

- 10 MS : m/z = 275 (M+1)

実施例696の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例697の化合物
を合成した。

実施例697

cis-5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール-
15 4-カルボキサミド

MS : m/z = 275 (M+1)

実施例698

2- [4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ
ヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 20 窒素下、実施例385 (b) で得た2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -
1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.23 g, 5.01
mmol)、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オー
ル (0.906 g, 5.52 mmol) と90%-シアノメチレントリ-n-ブ
チルホスホラン (161 g, 6.02 mmol) をトルエン (20 ml) で溶解
25 し、5時間加熱還流した。室温に戻して、反応液に水と1N-水酸化ナトリウム
水溶液を加え、トルエンを追加して分液し、水層より更にトルエンで抽出した。
トルエン層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾
燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1, 1/1で溶出) で精

製を行うことで、2-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.29g, 収率66%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3373, 2949, 2360, 1697, 1508, 1375, 1350, 1238, 1219, 1076, 1035, 1018.

原料に実施例385(b)で得たtrans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例698の方法に準じて反応を行い、実施例699の化合物を合成した。

10 実施例699

2-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

IR (neat) cm^{-1} ; 2358, 2343, 1701, 1508, 1373, 1349, 1228, 1087, 1033.

15 実施例700

N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジメチルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例583で得たcis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン(100mg, 0.383

- 20 mmol)と36%-ホルムアルデヒド(160mg, 1.91mmol)をアセトニトリル(2ml)とメタノール(2ml)に懸濁し、室温で20分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(48mg, 0.765mmol)と酢酸(0.2ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液、水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ
- 25 シウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1、クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1で溶出)で精製を行った。精製したものをイソプロピルアルコールで溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液を加えて攪拌後、減圧下で溶媒を留去する事で、N-[cis-3-

[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N, N-ジメチルアミン・1 塩酸塩 (43 mg, 収率 34%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3600, 2100, 1508, 1380, 1352, 1230, 1089, 1035, 962.

5 実施例 701

N-エチル-N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1 塩酸塩の合成 (a) N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミドの合成

- 10 窒素下、実施例 583 で得た cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100 mg, 0.383 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、酢酸 (25 μ l, 0.421 mmol) とトリエチルアミン (107 μ l, 0.765 mmol) を加えて、続いて 1-エチル- (3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・1 塩酸塩 (81 mg, 0.421 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57 mg, 0.421 mmol) を加えて、室温で 21 時間攪拌した。

1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて 30 分攪拌後、酢酸エチルで 3 回抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて

- 20 乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4 とクロロホルム/メタノール=10/1 で溶出) で精製を行うことで、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド (106 mg, 収率 91%) を得た。

- 25 (b) N-エチル-N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1 塩酸塩の合成

窒素下、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド (106 mg, 0.349 mmol) テトラヒドロフラン (5 ml) で溶解し、水素化リチウムアルミニウ

ム (27 mg, 0.699 mmol) を加え、その後約4時間加熱還流下で撹拌した。

氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水 (68 μ l) を加えて撹拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (68 μ l) と水 (200 μ l) を加えて

- 5 て撹拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5 で溶出) で精製を行った後、イソプロピルアルコールに溶解し4N-塩酸/ジオキササン溶液を加えて、濃縮乾固することで、N-エチル-N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1塩酸塩 (40 mg, 収率35%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3600, 2300, 1583, 1508, 1452, 1382, 1350, 1228, 1091, 1036.

実施例702

- N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-プロピルアミンの合成

(a) N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミドの合成

窒素下、実施例583で得た cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100 mg, 0.383

- 20 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に懸濁し、プロピオン酸 (31 μ l, 0.421 mmol) とトリエチルアミン (107 μ l, 0.765 mmol) を加えて、続いて1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・1塩酸塩 (81 mg, 0.421 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57 mg, 0.421 mmol) を加えて、室温で
- 25 24時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0, 100/2 で溶出) で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イ

ル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド (141 mg, 収率 11.6%) を淡黄色タールとして得た。

(b) N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-プロピルアミンの合成

- 5 窒素下、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド (141 mg, 0.444 mmol) テトラヒドロフラン (7 ml) で溶解し、水素化リチウムアルミニウム (84 mg, 2.22 mmol) を加え、その後2時間加熱還流下で撹拌した。氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水 (84 μ l) を加えて
- 10 撹拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (84 μ l) と水 (250 μ l) を加えて撹拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5で溶出) で精製を行うことで、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]
- 15 -N-プロピルアミン (57 mg, 収率 42.3%) を無色タールとして得た。
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2856, 2360, 1508, 1388, 1348, 1218, 1095, 1034, 920.

実施例 702 (a) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 703、704 の化合物を合成した。

20 実施例 703

N- [cis-4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド

- IR (neat) cm^{-1} ; 3241, 2944, 2358, 1616, 1560, 1506, 1400, 1336, 1325, 1257, 1225, 1124, 1101, 1039, 941, 908.
- 25

実施例 704

N- [cis-4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3300.270, 2360, 1637, 1

506, 1340, 1252, 1227, 1120, 1095, 929.

実施例702(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例705の化合物を合成した。但し、実施例703で得たN-[cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アセトアミドを

5 原料に用いた。

実施例705

N-エチル-N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2950, 2300, 1495, 1350, 1290, 1225, 1209, 1021, 970, 923.

実施例702(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例706の化合物を合成した。但し、実施例704で得たN-[cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]プロパンアミドを原料に用いた。

15 実施例706

N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N-プロピルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3153, 2931, 1506, 1348, 1221, 1091, 939.

20 実施例700の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例707の化合物を合成した。但し、実施例585で得たcis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン・一塩酸塩のフリー体を原料に用いた。

実施例707

25 N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2940, 2651, 2360, 1498, 1387, 1351, 1232, 1033, 1018, 933.

実施例391の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例708~712の

化合物を合成した。ただし、実施例 411 で得た *cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサニアミンを原料に用いた。

実施例 708

N-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

5 シクロヘキシル} ブタンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3278, 3178, 2948, 2865, 1633, 1542, 1513, 1214, 1085, 954.

実施例 709

N-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

10 シクロヘキシル} ペンタンアミド

融点: 190~193°C

実施例 710

N-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミド

15 融点: 242~244°C (分解)

実施例 711

N-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル} ベンズアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3297, 3172, 2940, 2865, 1627, 1540, 1083, 950, 694.

実施例 712

N~2~, N~2~ジメチル-N~1~-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシニアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3286, 2950, 2815, 2765, 1646, 1525, 1513, 1216, 1085, 952.

25

実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 713 の化合物を合成した。ただし、実施例 708 で得た N-*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ブタンアミドを原料に用いた。

実施例 713

c i s-N-ブチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3270, 2937, 2858, 1517, 15209, 939, 792.

実施例 399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 714の化合物を合成した。ただし、実施例 709で得たN-{c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ペンタンアミドを原料に用いた。

10 実施例 714

c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] -N-ペンチルシクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3249, 2929, 2863, 2761, 1517, 1220, 1091, 937 cm^{-1} .

- 15 実施例 399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 715の化合物を合成した。ただし、実施例 710で得たN-{c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 715

- 20 c i s-N-(シクロペンチルメチル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

融点: 140~142℃

実施例 399の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 716の化合物を合成した。ただし、実施例 711で得たN-{c i s-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ベンズアミドを原料に用いた。

25 実施例 716

c i s-N-ペンジル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3255, 2929, 2854, 1521, 941, 746, 700.

実施例 717

cis-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 411 で得た cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100mg, 0.407mmol) のメタノール (5ml) 溶液中に 2-クロロベンズアルデヒド (46 μ l, 0.407mmol)、酢酸 (23 μ l, 0.407mmol) を加え室温で 30 分攪拌した後、酢酸 (46 μ l, 0.814mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (28mg, 0.447mmol) を加えて 2 時間半攪拌した。次に、反応液を飽和重曹水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、cis-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.93-1.02 (1H, m), 1.15-1.31 (3H, m), 1.69-1.73 (1H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.20-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 717 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 718~722 の化合物を合成した。ただし、実施例 411 で得た cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例 718

c i s-N- (3-クロロベンジル) -3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3253, 2931, 2854, 1575, 15213, 941, 786.

実施例 719

c i s-N- (4-クロロベンジル) -3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.90-1.00 (1H, m), 1.12-1.31 (3H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.84-1.87 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.13 (1H, brs), 2.23-2.26 (1H, m), 2.35-2.42 (4H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.32 (4H, s), 7.99 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 720

c i s-N- (2-メトキシベンジル) -3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.92-1.03 (1H, m), 1.14-1.32 (3H, m), 1.69-1.72 (1H, m), 1.84-1.87 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 2.36-2.45 (4H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.96-4.01 (1H, m), 6.84-6.91 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25-7.29 (2H, m), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 721

c i s-N- (3-メトキシベンジル) -3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

ールー5-イル) オキシ] シクロヘキサジアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3261, 2931, 2856, 1612, 1514, 1265, 941, 781.

実施例722

- 5 cis-N-(4-メトキシベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサジアミン

融点: 164~166°C

実施例723

- 4-メチル-5-[(cis-3-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサジアミン (100mg, 0.403 mmol) と25%-グルタルアルデヒド (187mg, 0.448 mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、室温で40分攪拌後、シアノ水素化ホウ素
- 15 ナトリウム (51mg, 0.815 mmol) と酢酸 (0.2ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲル
- 20 カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/4で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-[(cis-3-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール (91mg, 収率71.2%) を白色アモルファスとして得た。

- IR (neat) cm^{-1} ; 3167, 2933, 2358, 2343, 1508, 1221, 1155, 1095, 985, 941.

実施例724

cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサジアミンの合成

窒素下、実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール

- ルー-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (500mg, 2.04mmol) をジクロロメタン (10ml) に懸濁し、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (205 μ l, 2.24mmol) とp-トルエンスルホン酸・ピリジニウム (51mg, 0.204mmol) を加えて、続いてp-トルエンスルホン酸・1水和物 (387mg, 2.04mmol) を加えた。N-メチル-2-ピロリジノン (10ml) を加えて溶解し、室温で17時間、60℃で3.5時間と80℃で10時間攪拌した。室温に戻して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1, クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10/0.8/0.1で溶出) で精製を行うことで、cis-3 [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (602mg, 収率89.6%) を無色タールとして得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 1504, 1222, 1079, 1039, 980, 912.

実施例725

- 4-メチル-5- [(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成
- 窒素下、実施例724で得たcis-3 [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100mg, 0.304mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (3ml) に溶解し、1, 4-ジブロモブタン (36 μ l, 0.304mmol) と炭酸カリウム (105mg, 0.759mmol) を加えて、80℃で1.5時間攪拌した。室温に戻して、水を加えてクロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5- [(cis-3-ピロ

リジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (64 mg, 収率 55.0%) を淡黄色タールとして得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J=9.0 Hz), 5.66 (dd, 1H, J=9.5, 2.6 Hz), 4.04-3.93 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.61-2.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 5H), 1.86-1.65 (m, 8H), 1.54 (m, 1H), 1.48-1.21 (m, 3H).
- 10 LC/MS; M+1=384.

実施例 726

4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・1塩酸塩の合成

- 室寒下、実施例 725 で得た 4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (60 mg, 0.156 mmol) をイソプロピルアルコール (2 ml) に溶解し 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/4 で溶出) で精製を行った後、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えて、減圧下で溶媒を留去する事で、4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・1塩酸塩 (55 mg, 収率 100%) を吸湿性のある淡黄色固体として得た。

- 25 IR (neat) cm⁻¹; 3600, 2300, 1635, 1508, 1456, 1380, 1221, 1089, 997, 943.

実施例 727

4-メチル-5-[(cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例 724 で得た *cis*-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナミン (90 mg, 0.273 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (2 ml) に溶解し、ビス (2-プロモエチル) エーテル (34 μ l, 0.273 mmol) と炭酸カリウム (94 mg, 0.683 mmol) を加えて、80 °C で 6 時間攪拌した。室温に戻して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水 = 100/0, 100/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (83 mg, 収率 76.0%) を淡黄色タールとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.8 Hz), 5.66 (dd, 1H, J=9.4, 2.6 Hz), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 2.55 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.49-1.30 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
- LC/MS; M+1=400.

実施例 728

4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例 727 で得た 4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (80 mg, 0.200 mmol) をイソプロピルアルコール (3 ml) に溶解し 4N-塩酸/1, 4-ジオキサソ (3 ml) を加えて、室温で 19 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水 = 100/0,

100/1, 100/2で溶出)で精製を行う事で、4-メチル-5-[
[cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル]オキシ]-1H-イン
ダゾール(55mg, 収率87.1%)を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3197, 2935, 2858, 1508, 1
5 223, 1113, 1031, 993, 941.

実施例729

N-ベンジル-N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダ
ゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミンの合成

窒素下、実施例716で得たN-ベンジル-N-[cis-3-[(4-メチ
10 ル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン(150
mg, 0.447mmol)と36%-ホルムアルデヒド(56mg, 0.67
1mmol)をメタノール(5ml)に懸濁し、酢酸(0.2ml)を加えて室
温で30分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(56mg, 0.894
mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希
15 釈後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホル
ムで抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100
/0, 100/1で溶出)で精製を行うことでN-ベンジル-N-メチル-N-
20 [cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シク
ロヘキシル] アミン(136mg, 収率87.0%)を白色アモルファスとし
て得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 2935, 2858, 1508, 1
221, 1093, 1001, 941.

25 実施例730

N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イ
ル) オキシ] シクロヘキシル] アミンの合成

窒素下、実施例729で得たN-ベンジル-N-メチル-N-[cis-3-
[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] ア

- ミン (80 mg, 0.229 mmol) をエタノール (4 ml) で溶解し、ギ酸アンモニウム (144 mg, 2.29 mmol) を加え、10% -Pd/C (50% 含水量) (20 mg) を添加して、2 時間加熱還流下で撹拌した。室温に戻して Pd/C を濾去後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水 = 100/0, 100/1, 100/2, 100/4 で溶出) で精製を行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]アミン (50 mg, 収率 84.2%) を白色アモルファスとして得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 3500, 1495, 1373, 1218, 1203, 1093, 1025, 943.

実施例 731

- N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン・1 塩酸塩の合成
- (a) N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミンと N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N, N-ジフェニルアミンの合成
- 窒素下、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0) (57 mg, 0.0554 mmol) と rac-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (69 mg, 0.111 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解して室温で 1 時間撹拌した。プロモベンゼン (117 μl , 1.108 mmol) と実施例 724 で得た cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサミン (365 mg, 1.108 mmol) をトルエン (8 ml) で溶解したものと、ナトリウム tert-ブトキシド (213 mg, 2.22 mmol) を加え、80°C で 4 時間撹拌した。室温に戻して、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1，4／1で溶出）で精製を行うことで、黄色アモルファスのN-

[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-
5 1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミン（174mg，収率38.7%）と白色アモルファスのN-[cis-3-
[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N，N-ジフェニルアミン（83mg，収率15.6%）をそれぞれ得た。

10 (b) N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミン（100mg，0.247mmol）をイソプロピルアルコール（4ml）に溶解し4N-塩酸／1，4-ジオキサン溶液（4ml）を加えて、
15 室温で20時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、イソプロピルアルコールで充分に分散懸濁後、固体を濾取して少量のイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下で乾燥させる事で、N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルア
20 ミン（71mg，収率80.5%）を白黄色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2300, 1531, 1492, 1388, 1375, 1268, 1213, 1200, 978.

実施例732

N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N，N-ジフェニルアミンの合成
25

窒素下、実施例731(a)で得たN-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N，N-ジフェニルアミン（82mg，0.172mmol）をイソプロピルアルコール（4ml）に溶解し4N-塩酸／1，4-

ジオキサン溶液 (4 ml) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N,N-ジフェニルアミン (52 mg, 収率 76.8%) を白黄色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 2937, 2358, 2343, 1587, 1492, 1294, 1223, 1093, 1010, 945.

実施例 733

N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミンの合成

(a) N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミンの合成

窒素下、実施例 731 (a) で得た N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミン (100 mg, 0.247 mmol) と 36%-ホルムアルデヒド (31 mg, 0.370 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、酢酸 (0.2 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg, 0.493 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1 で溶出) で精製を行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-

N-フェニルアミン (89 mg, 収率 86.0%) を無色タールとして得た。

(b) N-メチル-N- [cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミンの合成

窒素下、N-メチル-N- [cis-3- [(4-メチル-1-テトラヒドロ
5 -2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘ
キシル] -N-フェニルアミン (89 mg, 0.212 mmol) をイソプロピ
ルアルコール (4 ml) に溶解し 4N-塩酸/1, 4-ジオキササン溶液 (4
ml) を加えて、室温で 22 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して、アンモニア
水を加えて中和して減圧下で濃縮乾固し、得られた濃縮残渣を、シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を
10 行うことで、N-メチル-N- [cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾ
ール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-フェニルアミン (62 mg,
収率 87.1%) を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} : 3172, 2937, 2859, 1594, 1
15 504, 1223, 1200, 1093, 943.

実施例 734

4-メチル-5- (4-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-イン
ゾール-5-オールとの合成

20 窒素下、実施例 402 で得た 4-メチル-1H-インダゾール-5-オール
(500 mg, 3.37 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、3,
4-ジヒドロ-2H-ピラン (239 μl , 3.71 mmol) と p-トルエン
スルホン酸・1水和物 (64 mg, 0.337 mmol) を加え、テトラヒドロ
フラン (25 ml) を加えて溶解し、室温で 2 日間反応させた。一旦減圧下で溶
25 媒を留去して、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去
する事で得た濃縮残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン
/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-1-テトラヒ
ドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (477 mg,

収率60.9%)で得た。

- (b) 4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成
窒素下、4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール(200mg, 0.861mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-フルオロニトロベンゼン(100μl, 0.947mmol)と炭酸カリウム(179mg, 1.29mmol)を加えて、50℃で1時間攪拌した。室温に戻して、1N-塩酸水(6ml)とメタノール(3ml)を加えて室温下で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えてpH=9として、酢酸エチル/トルエン=3/1で2回抽出した。抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製を行うことで、4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール(192mg, 収率82.8%)を黄色固体として得た。
- IR (neat) cm^{-1} : 3180, 2359, 2343, 1589, 1506, 1487, 1348, 1348, 1111.

実施例735

4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩の合成

- 窒素下、実施例734で得た4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール(139mg, 0.516mmol)メタノール(20ml)で溶解し、10%-Pd/C(50%含水品)(20mg)を添加して、常圧室温下で1.5時間水素接触攪拌を行った。窒素置換後、Pd/Cを濾過後減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差のうち、(50mg, 0.186mmol)をイソプロピルアルコール(3ml)で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(2ml)を加えて、室温で1.5時間攪拌した。析出した固体を濾取して、濾液で共洗いの後少量のイソプロピルアルコールで洗浄して、減圧下で乾燥する事で、4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩(39mg, 収率78%)を白色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3200, 2200, 1504, 1241, 1201, 1103.

実施例 736

4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

- 5 (a) 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (130 mg, 0.560 mmol) と m-ジニトロベンゼン (103 mg, 0.615 mmol) を N-メチル-2-ピロリジノン (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (193 mg, 1.39 mmol) を加えて、120°C で 2 時間と 150°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えてトルエン/酢酸エチル=1/3 で 2 回抽出し、抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (136 mg, 収率 69%) を黄色固体として得た。

(b) 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (136 mg, 0.385 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサソラン溶液 (5 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール (94 mg, 収率 91%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3500, 2700, 1531, 1513, 1473, 1346, 1276, 1232, 939.

実施例 737

3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩の合成

- 窒素下、実施例 736 で得た 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール (60 mg, 0.223 mmol) をメタノール (10 ml) で溶解し、10%-Pd/C (含水晶) (20 mg) を加えて水素を添加し、室温で 2 時間攪拌した。(水素理論量 15 ml) 窒素置換後セライトで Pd/C を濾去して、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、イソプロピルアルコール (1 ml) に溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml) を加えて、室温で 1 時間と氷冷下で 1 時間攪拌した。析出した白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させる事で、3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩 (50 mg, 収率 81%) を白色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3300, 2200, 1531, 1485, 1387, 1270, 1254, 1203, 1141, 1082, 953.

実施例 738

5-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (150 mg, 0.646 mmol) と 3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (125 mg, 0.710 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し炭酸カリウム (134 mg, 0.969 mmol) を加えて、70°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル=1/3 で抽出した。抽出層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、メタノール (10 ml) に懸濁して 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (5 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。(一旦溶解し、再び白色の懸濁液となった。) 氷冷下でゆっくりとトリエチルアミンを加えて塩基性として、減圧下で溶媒を留去後、水を加えて酢酸

- エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ n -ヘキサン／酢酸エチル＝3／1，2／1で溶出）で精製を行うことで、5-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-4-メチル-1H-インダゾール（168mg，収率86%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 1583, 1516, 1471, 1338, 1265, 1209, 1120, 1080, 1055, 906, 895.
実施例739

- 3-クロロ-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩の合成

- 窒素下、実施例738で得た5-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-4-メチル-1H-インダゾール（120mg，0.395mmol）をエタノール（6ml）で溶解し、塩化スズ（II）2水和物（446mg，1.98mmol）を加えて、80℃で1時間攪拌した。室温に戻した反応液を水中に注入し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH>8として酢酸エチル／テトラヒドロフラン＝5／1で2回抽出した。抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ n -ヘキサン／酢酸エチル＝2／1，1／1，1／2で溶出）で精製を行い黄色固体を得た。
- 得られた固体を1，4-ジオキサン（2ml）で溶解し、4N-塩酸／1，4-ジオキサン溶液（2ml）を加えて室温で攪拌後、更にジエチルエーテル（約15ml）を加えて攪拌し、析出した黄色固体を濾取してジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3-クロロ-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩（45mg，収率42%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3300, 2150, 1489, 1389, 1255, 1205, 1061, 806.

実施例740

3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル

・ 1 塩酸塩の合成

(a) 3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

- 室素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 1.29 mmol) と 3-ニトロベンゾニトリル (210 mg, 1.42 mmol) を N-メチル-2-ピロリジノン (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (446 mg, 3.23 mmol) を加えて、150℃で16時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えて1N-塩酸水で pH=6 として、トルエン/酢酸エチル=1/3 で抽出した。抽出層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1, 3/1, 2/1 で溶出) で精製を行うことで、3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (299 mg, 収率 69%) を得た。

(b) 3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩の合成

- 室素下、3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (299 mg, 0.897 mmol) をイソプロピルアルコール (6 ml) と 1, 4-ジオキササン (6 ml) で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキササン溶液 (6 ml) を加えて室温で23時間攪拌した。ジエチルエーテル (30 ml) を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・塩酸塩 (176 mg, 収率 69%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2050, 1581, 1529, 1479, 1429, 1388, 1246, 1157, 939.

実施例 741

4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル

・ 1 塩酸塩の合成

(a) 4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

- 室素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 1.29 mmol) と 4-フルオロベンゾニトリル (172 mg, 1.42 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (268 mg, 1.94 mmol) を加えて、50℃で2時間と70℃で2時間攪拌した。室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル=1/2で2回抽出した。
- 10 抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1, 4/1で溶出) で精製を行うことで、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (342 mg, 15 収率79%) を得た。

(b) 4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩の合成

- 室素下、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (338 mg, 1.01 mmol) を 1, 4-ジオキササン (6 ml) で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキササン溶液 (6 ml) を加えて室温で23時間攪拌した。ジエチルエーテル (30 ml) を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩 (239 mg, 収率83%) を得た。
- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2040, 1604, 1527, 1500, 1388, 1261, 1238, 1167, 1155.

実施例 742

1-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メチルアミン・1 塩酸塩の合成

窒素下、実施例 741 で得た 4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩 (70 mg, 0.245 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (46 mg, 1.22 mmol) を加えて、室温に戻して 4 時間攪拌した。

- 5 氷冷にして、水 (46 μ l) をゆつくりと加えた後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (46 μ l)、水 140 (μ l) とテトラヒドロフラン (5 ml) を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1 で溶出) で精製を
- 10 行い白色固体として、(41 mg) を得た。得られた固体を 1, 4-ジオキサン (2 ml) で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、更にジエチルエーテル (約 15 ml) を加えて、攪拌後白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下に乾燥させる事で、1- [4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メ
- 15 チルアミン・1 塩酸塩 (46 mg, 収率 65%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3060, 2060, 1508, 1230, 835.

実施例 743

- 1- [3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メチルアミン・1 塩酸塩の合成
- 20

- 窒素下、実施例 740 で得た 3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩 (60 mg, 0.210 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (40 mg, 1.05 mmol) を加えて、室温に戻して 4 時間攪拌した。氷冷
- 25 にして、水 (40 μ l) をゆつくりと加えた後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (40 μ l)、水 120 (μ l) とテトラヒドロフラン (5 ml) を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1 で溶出) で精製を行

い白色固体として、(31 mg)を得た。得られた固体を1, 4-ジオキササン(2 ml)で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキササン溶液(2 ml)を加えて室温で1時間攪拌後、更にジエチルエーテル(約15 ml)を加えて、攪拌後白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下にて乾燥させる事で、1-
 5 [3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メチルアミン・1塩酸塩(39 mg, 収率64%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3200, 2100, 1589, 1527, 1489, 1446, 1385, 1251, 1207, 1161, 1101, 937.

10 実施例744

trans-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンの合成

(a) trans-2- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオ
 15 ンの合成

実施例682で得た4-エチル-1H-インダゾール-5-オール(359 mg, 1.46 mmol)、実施例323(c)で得たcis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン(854 mg, 3.48 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に、シアノメチレン
 20 トリブチルホスホラン/トルエン溶液(1.2 g, 4.53 mmol)を加え、120℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムと1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分配後、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ
 25 ン:酢酸エチル=2/1)にて精製し、trans-2- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン(681.6 mg, 50%)を得た。

(b) trans-2- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン
 をもちいて、実施例14の方法に準じて反応を行い、4- ((4-エチル-1

H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミン・塩酸塩を得た。

R (neat) cm^{-1} ; 800, 1072, 1122, 1257, 1508.

実施例745

- 5 cis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンの合成

実施例385 (b) で得た trans-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用い、実施例744の方法に準じて反応を行い、cis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-

- 10 5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンを得た。

LC/MS: $M+1=288.0$

実施例746

cis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンの合成

- 15 実施例323 (a) で得た trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用い、実施例744の方法に準じて反応を行い、cis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンを得た。

LC/MS: $M+1=260.3$

- 20 実施例747

trans-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンの合成

実施例326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用い、実施例744の方法に

- 25 準じて反応を行い、trans-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサナミンを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 906, 945, 1107, 1223, 1506.

実施例389の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例748、749

の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例 748

- 5 *trans*-N, N-ジメチル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

IR (neat) cm^{-1} ; 2643, 1220, 1151, 964.

実施例 749

- 10 *trans*-N, N-ジプロピル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

LC/MS: $M+1=330$

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 750 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

- 15 実施例 750

trans-N-シクロペンチル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

融点: 110~112°C

実施例 751

- 20 *trans*-N-エチル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

(a) N-{*trans*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

(b) *trans*-N-エチル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを原料に用いた。

融点: 95~97℃

実施例 752

- 5 trans-N-プロピル-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例 391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 10 実施例 409で得た trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

(b) trans-N-プロピル-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

実施例 392の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 15 N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 2782, 1222, 1091, 970, 941.

実施例 753

- 20 N, N-ジメチル-N-cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

実施例 411で得た cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (46 mg, 0.20 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、ここにパラホルムアルデヒド (30 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1.0 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:

- 25

1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (29.8 mg, 54%) を得た。

MS : m/z = 274 (M+1)

- 5 実施例 753 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 754 ~ 757 の化合物を合成した。

実施例 754

N, N-ジプロピル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 10 MS : m/z = 330 (M+1)

実施例 755

N, N-ジブチル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : m/z = 358 (M+1)

- 15 実施例 756

N-イソプロピル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点 : 152 ~ 156°C

実施例 757

- 20 N-シクロペンチル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点 : 166 ~ 168°C

実施例 758

N-エチル-N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 25 (a) N-c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 411 で得た得た c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (147 mg, 0.60 mmol) の

- N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に酢酸 (0.036 g, 0.60 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.081 g, 0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.115 g, 0.60 mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-cis-
- 10 3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (163 mg, 95%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.20-1.30 (3H, m), 1.65-1.97 (5H, m), 1.92-2.14 (2H, m), 2.29 (1H, s), 2.37 (3H, s), 3.46-3.6
- 15 3 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 7.07-7.18 (1H, m), 7.18-7.32 (1H, m), 8.00 (1H, s), 12.87 (1H, s).
- (b) N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成
- 20 水素化リチウムアルミニウム (0.057 g, 1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に、N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.153 g, 0.53 mmol) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.
- 25 04 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (9.15 mg, 63%) を得た。

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 758 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 759 の化合物を合成した。

実施例 759

5 実施例 9

N-プロピル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : $m/z = 288$ ($M+1$)

実施例 760

10 N, N-ジエチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

- 実施例 758 で得た N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (59.4 mg, 0.217 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に酢酸 (0.013 g, 0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.50 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.029 g, 0.22 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.042 g, 0.22 mmol) を加えて終夜撹拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく撹拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して撹拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (63.4 mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.92-1.15 (3H, m), 1.15-1.52 (4H, m), 1.52-1.84 (4H, m), 1.84

—2.20 (4H, m), 2.29 (1H, s), 2.38 (3H, s),
 3.16—3.29 (1H, m), 3.96—4.14 (1H, m), 7.
 07—7.18 (1H, m), 7.18—7.32 (1H, m), 8.00
 (1H, s), 12.87 (1H, s).

- 5 (b) N, N-ジエチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 水素化リチウムアルミニウム (0.020 g, 0.053 mmol) のテトラ
 ヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチ
 ル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.
 10 057 g, 0.18 mmol) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷
 浴で冷却し、水 (0.04 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.08
 ml)、水 (0.12 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別
 した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチ
 ルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、N, N-ジエチル-N-
 15 -cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シク
 ロヘキシルアミン (29.2 mg, 53%) を得た。

MS: m/z = 302 (M+1)

- 実施例760の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例761の化合物を
 合成した。但し、実施例466で得た cis-N-エチル-4-[(4-メチル
 20 -1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを出発原料に用
 いた。

実施例761

N, N-ジエチル-N-cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-
 -イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 25 MS: m/z = 302 (M+1)

実施例762

trans-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イ
 ル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) 2-{trans-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾ

ール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3
(2H) -ジオンの合成

- 実施例474で得た5-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-1H-インダ
ゾール (0.303 g, 1.50mmol), 実施例326(d)で得た c
5 i s-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1,
3 (2H) -ジオン (0.368 g, 1.50mmol), トリフェニルホス
フィン (433mg, 1.65mmol), テトラヒドロフラン (10ml) の
混合物に氷冷下、ジイソプロピルジカルボキシレート (0.364 g, 1.80
mmol) を滴下し、30分後室温に昇温して終夜撹拌した。反応液を濃縮後、
10 残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=
3:1~2:1) で溶出することにより精製し、2- {trans- 3-
[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ
ヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの粗生成物 (c i
s-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3
15 (2H) -ジオンとの混合物) を0.324 g得た。

- (b) trans-3- [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-
5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成
2- {trans- 3- [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-
5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H)
20 -ジオンの粗生成物 (0.324 g), 30%メチルアミン/メタノール溶液
(15ml) の混合物を90℃で3時間撹拌した。溶媒を留去し、残査固体をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1→ク
ロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1) で溶出すること
により精製し、trans-3- [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾ
25 ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (70.4mg, 16%, 2段
階) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ; 0.80-1.30 (2H, m), 1.
35-1.97 (4H, m), 1.90-2.11 (1H, m), 2.
67-2.80 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.

2.9-3.41 (1H, m), 4.97 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.01 (1H, s).

実施例 763

- 5 N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアセトアミドの合成

- 実施例 587 で得た cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン (0.066 g, 0.22 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に酢酸 (0.014 g, 0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.075 ml, 0.54 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.030 g, 0.22 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.043 g, 0.22 mmol) を加えて終夜撹拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (0.4 ml) を加えてしばらく撹拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗淨して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して撹拌洗淨し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアセトアミド (0.067 g, 8
- 20 9%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.93-1.40 (4H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 1.94-2.20 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.45-4.62 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.00 (1H, s), 13.42 (1H, s).
- 25

実施例 763 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 764 の化合物を合成した。

実施例 764

N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル

ル) オキシ] シクロヘキシルプロパンアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 1.02–1.38 (4H, m), 1.67–1.80 (2H, m), 1.95–2.15 (4H, m), 3.57–3.75 (1H, m), 4.45–4.60 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.00 (1H, s), 13.42 (1H, s).

実施例 765

N-エチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.020 g, 0.54 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、実施例 16 で得た N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.062 g, 0.18 mmol) を加え、加熱還流して 7 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.08 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン = 20 : 1) で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (27.8 mg, 47%) を得た。

融点: 158~163°C

実施例 765 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 766 の化合物を合成した。但し、実施例 764 で得た N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルプロパンアミドを原料に用いた。

実施例 766

N-プロピル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1504, 1329, 1234, 1119, 1

037, 903.

実施例767

N, N-ジメチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 5 実施例587で得たcis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (70 mg, 0.24 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.065 ml) を添加し、ここに37%ホルムアルデヒド水溶液 (35 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.1 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20:1:1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (48.3 mg, 63%) を得た。
IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1329, 1236, 1115, 901.
- 10
- 15

実施例767の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例768の化合物を合成した。但し、実施例586で得たtrans-4-{[4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例768

N, N-ジメチル-N-trans-4-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 1506, 1327, 1236, 1188, 1120, 1052, 941, 902.

実施例769

N-ベンジル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 実施例 408 で得た *trans*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98 mg, 0.40 mmol) のメタノール溶液 (2.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、ここにベンズアルデヒド (85 mg, 0.80 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.48 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2 → 酢酸エチル/トリエチルアミン = 20 : 1) で溶出することにより精製し、*N*-ベンジル-*N*-*trans*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (45.6 mg, 31%) を得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 1452, 1232, 1099, 935, 804, 744, 696.

- 実施例 769 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 770 ~ 781 の化合物を合成した。

実施例 770

N-(2-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1232, 1101, 943, 800, 754.

20 実施例 771

N-(3-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 134 ~ 137°C

実施例 772

- 25 *N*-(4-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 148 ~ 150°C

実施例 773

N-(3-メトキシベンジル)-*N*-*trans*-4-[(4-メチル-1*H*-

インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 150~153℃

実施例 774

- N-(4-メトキシベンジル)-N-trans-4-[(4-メチル-1H-
5 インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 176~178℃

実施例 775

N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1327, 1120, 943, 804, 702.

実施例 776

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミ

- 15 ン

IR (neat) cm^{-1} ; 1247, 1034, 928, 796.

実施例 777

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イルメチル) アミン

- 20 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1221, 1091, 941, 756.

実施例 778

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-3-イルメチル) アミン

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1222, 1091, 941, 755.

実施例 779

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-4-イルメチル) アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1558, 1222, 1095, 941, 796.

実施例 780

N-イソブチル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1236, 1101, 935, 873, 790.

実施例 781

N-フェネチル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1093, 940.

実施例 782

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミドの合成

実施例 408 で得た trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98mg, 0.40mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液にシクロプロパンカルボン酸 (0.034g, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.054g, 0.40mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.077g, 0.40mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド (115mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 0.55-0.67 (4H, m), 1.15-1.32 (2H, m), 1.38-1.53 (3H, m), 1.75

-1.86 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.50-3.65 (1H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.00 (1H, s), 12.84 (1H, s).

- 5 実施例782の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例783~787の化合物を合成した。

実施例783

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミド

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.13-1.30 (2H, m), 1.36-1.73 (1H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.46-3.65 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.00 (1H, s), 12.85 (1H, s).
- 15

実施例784

2-メトキシ-N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.26-1.53 (4H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.58-3.70 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.95-4.03 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).
- 20
- 25

実施例785

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.17-1.55 (4H, m),

1. 69-1. 86 (5H, m), 1. 96-2. 16 (3H, m), 2. 37 (3H, s), 3. 52-3. 68 (1H, m), 3. 68-3. 80 (1H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 3. 90-4. 02 (1H, m), 4. 11-4. 18 (1H, m), 7. 11 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例 786

N-trans- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミド

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 14-1. 31 (2H, m), 1. 39-1. 55 (2H, m), 1. 75-1. 87 (2H, m), 1. 87-2. 06 (4H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 80-2. 92 (1H, m), 3. 50-3. 73 (4H, m), 3. 81 (1H, t, J=8. 1Hz), 3. 95-4. 06 (1H, m), 4. 11-4. 18
15 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 85 (1H, s).

実施例 787

2-ジメチルアミノ-N-trans- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 22-1. 55 (4H, m), 1. 70-1. 82 (2H, m), 1. 91-2. 04 (2H, m), 2. 14 (6H, s), 2. 37 (3H, s), 2. 80 (2H, s), 3. 55-3. 70 (1H, m), 3. 95-4. 06 (1H, m), 7. 11
25 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例 788

N-シクロプロピルメチル-N-trans-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、実施例 35 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド (0.108 g, 0.35 mmol) を加え、加熱還流
 5 して 7 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.08 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン = 5 : 15 : 1) で溶出することにより精製し、*N*-シクロプロピルメチル-*N-trans*-4-[(4-メチル-1H-
 10 インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (82.3 mg, 80%) を得た。

融点 : 132 ~ 134 °C

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 789 の化合物を合成した。但し、実施例 783 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-
 15 1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 789

N-シクロペンチルメチル-*N-trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

20 融点 : 180 °C

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 790 の化合物を合成した。但し、実施例 784 で得た 2-メトキシ-*N-trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを原料に用いた。

25 実施例 790

N-(2-メトキシエチル)-*N-trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1093, 941.

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 791 の化合物を

合成した。但し、実施例 785 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 791

- 5 *N-trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -*N*-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン
IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1072, 941.

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 792 の化合物を合成した。但し、実施例 786 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-

- 10 1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 792

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -*N*-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1223, 1092, 943.

実施例 793

メチル 3- ({*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロパノエート

実施例 408 で得た *trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-

- 20 5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98.1 mg, 0.40 mmol),
メタクリル酸メチル (43 mg, 0.50 mmol), メタノール (2.0 ml) の混合物を 50℃ で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/酢酸エチル/トリエチルアミン = 20:1) で溶出することによりメチル 3- ({*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロパノエート (121 mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 0.95-1.13 (2H, m), 1.32-1.60 (3H, m), 1.90-2.02 (4H, m), 2.30-2.45 (5H, m), 2.58-2.67 (2H, s), 3.57

(3H, s), 3.96-4.07 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.0Hz), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, s), 12.84 (1H, s).

実施例794

- 5 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾールの合成

(a) trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミンの合成

- 10 実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(245mg, 1.00mmol), p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(50mg, 0.20mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物(380mg, 2.00mmol), N-メチルピロリドン(5.0ml)の混合物を90℃で13時間攪拌した。反応液に1N-
 15 水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加え、クロロホルム(20ml)で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1→クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20:1:1)で溶出することにより精製し
 20 trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン(215mg, 65%)を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.08-2.20 (12H, m), 2.40-2.62 (5H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.92-4.07 (2H, m), 5.66 (1
 25 H, dd, J=9.4Hz, 2.6Hz), 7.10 (1H, d, J=9.0Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2Hz), 7.97 (1H, s).

(b) 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (106 mg, 0.321 mmol), 1,4-ジブロモブタン (69.3 mg, 0.321 mmol), 炭酸カリウム (110 mg, 0.80 mmol), N, N-ジメチルアセトアミド (2.0 ml) の混合物を80℃で2時間攪拌した。
- 反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:2→ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20:40:3) で溶出することにより精製し4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (67.1 mg, 55%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.75-2.20 (16H, m), 2.43-2.65 (9H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.92-4.07 (2H, m), 5.62-5.68 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.96 (1H, s).
- (c) 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾールの合成
- 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (62.1 mg, 0.162 mmol), 4N塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml), イソプロパノール (2.0 ml) の混合物を室温下で4時間攪拌した。溶媒を留去し残査に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20:40:3) で溶出することにより精製し4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール (28.3 mg, 58%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1506, 1217, 1097, 941.

実施例455、及び、実施例461の方法に準じて行ない、以下に示す実施例795～実施例802の化合物を合成した。ただし、実施例410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサ
5 ンアミンを原料に用いて合成した。

実施例795

N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ペンチルアミンの合成

(a) N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ペンタンアミド
10

MS: $m/z = 330 (M+1)$

(b) N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ペンチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2852, 1225, 1095, 9
15 39, 787.

実施例796

N-イソブチル-N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) 2-メチル-N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド
20

MS: $m/z = 316 (M+1)$

(b) N-イソブチル-N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 2864, 1228, 1103, 9
25 53, 943, 796.

実施例797

N- (2-メトキシエチル) -N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) 2-メトキシ-N- {cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

ルー5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS: m/z = 318 (M+1)

(b) N-(2-メトキシエチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.54-1.78 (8H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.38 (3H, s), 3.55 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.70 (1H, m), 4.36 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=0.92 Hz).
- 10

実施例 798

N-(シクロプロピルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

- (a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキサミド
- 15

MS: m/z = 314 (M+1)

(b) N-(シクロプロピルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.11-0.16 (2H, m), 0.44-0.52 (2H, m), 1.01 (1H, m), 1.53-1.78 (6H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.55 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.61-2.68 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92 Hz).
- 20

25 実施例 799

N-(シクロペンチルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキサミド

MS : $m/z = 342$ ($M+1$)

(b) N- (シクロペンチルメチル) -N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2929, 2862, 1223, 1090, 9

5 39, 914, 795.

実施例800

N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミンの合成

(a) N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)

10 オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

MS : $m/z = 344$ ($M+1$)

(b) N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50-1.80 (7H, m), 1.83-2.07 (5H, m), 2.48 (3H, s), 2.56-2.63 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J=12, 8.0\text{Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J=12, 3.8\text{Hz}$), 3.73-3.80 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{Hz}$).

実施例801

N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミンの合成

25 (a) N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド

MS : $m/z = 344$ ($M+1$)

(b) N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン

ン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.55–1.75 (7H, m), 2.02–2.13 (3H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.53–2.63 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.52 (1H, dd, $J=8.4, 6.1\text{ Hz}$), 3.72–3.79 (1H, m), 3.84–3.95 (1H, m), 4.32 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例802

- 10 N-ベンジル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ベンズアミド

MS: $m/z=350$ ($M+1$)

- 15 (b) N-ベンジル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54–1.83 (6H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.22–7.39 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例423の方法に準じて行ない、以下に示す実施例803～実施例807の化合物を合成した。ただし、実施例410で得たcis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例803

N-(2-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.56–1.65 (2H, m), 1.73–1.83 (4H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.72 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.35 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17–7.50 (5H, m), 8.00 (1H, s).

実施例804

N-(3-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54–1.77 (6H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.65 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.32 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19–7.25 (4H, m), 7.35 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{Hz}$).

実施例805

15 N-(4-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.55–1.75 (6H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.62 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.29 (4H, s), 8.03 (1H, d, $J=0.55\text{Hz}$).

実施例806

N-(2-フリルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.59–1.77 (6H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.36 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.32 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.37 (1H,

m), 8.01 (1H, s).

実施例807

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(チエン-2-イルメチル) アミン

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.77 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.72 (1H, m), 4.08 (2H, s), 4.34 (1H, m), 6.95-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20-7.25 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$).

10 実施例808

N-(2-フルオロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.78 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.63 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.37 (1H, dt-like, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例809

- 20 N-(3-フルオロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.76 (6H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.64 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.32 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例810

N-(4-フルオロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.53–1.80 (6H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.33 (1H, m), 6.96–7.06 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.31–7.35 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例 811

N-(2-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2943, 1497, 1250, 1227, 1126, 941, 752.

実施例 812

N-(3-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1265, 1221, 1039, 941, 785.

実施例 813

N-(4-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2945, 1508, 1250, 941, 750.

実施例 455の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 814、815の化合物を合成した。ただし、実施例 410で得たシス-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミンを原料に用いて合成した。

25 実施例 814

3, 3, 3-トリフルオロ-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド

MS: $m/z = 356 (M+1)$

実施例 815

2- (ベンジルオキシ) -N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS : m/z = 394 (M+1)

実施例 816

- 5 4-メチル-5- [(4-モルホリン-cis-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・塩酸塩の合成

(a) 2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 2- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (100 mg, 0.266 mmol) のテトラヒドロフラン (2.7 ml) 溶液に 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (36 μ l, 0.399 mmol)、及び、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (15 mg, 0.069 mmol) を加え

- 15 70°Cで4時間保温攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (99.6 mg, 82%) を得た。

- 20 (b) cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (95.5 mg, 0.208 mmol) と

- 25 30% メチルアミン-エタノール溶液 (5.0 ml) の混合液を加熱還流下2時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニウム水で溶出) で精製し、cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

(60.4mg, 88%)を得た。

(c) 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 5 *cis*-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン(200mg, 0.607mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液にビス-2-プロモエチルエーテル(76.4μl, 0.607mmol)、及び、炭酸カリウム(252mg, 1.82mmol)を加え80℃で6時間保温撹拌
- 10 した。反応液を放冷後、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールで溶出)で精製し、4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール(186mg, 77%)を得た。
- 15 (d) 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

- 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール(186mg, 0.465mmol)の2-プロパノール(4.0ml)溶液に4N
- 20 一塩化水素-ジオキササン(4.0ml, 16mmol)を加え室温で24時間保温撹拌した。析出してきた白色沈殿を濾取、減圧乾燥して4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩(149mg, 91%)を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.56 (2H, m), 1.80
- 25 -2.08 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.08-3.15 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.42 (2H, *d-like*, J=12.1Hz), 3.85-3.98 (4H, m), 4.48 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.9Hz), 7.29 (1H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92Hz), 10.97 (1H, br

s) .

実施例 423 の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 817、818 の化合物を合成した。ただし、実施例 693 で得た *cis*-5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール-4-カルボニトリルを原料に用いて

5 合成した。

実施例 817

cis-5- { [3- (ペンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} -1H-インダゾール-4-カルボニトリル

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 2222, 1495, 1313, 1

10 236, 1028, 945, 750.

実施例 818

cis-5- { [3- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} -1H-インダゾール-4-カルボニトリル

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 2218, 1498, 1311, 1

15 242, 1022, 947, 795.

実施例 819

2-メチル-N- { *cis*-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドの合成

実施例 411 で得た *cis*-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの一塩酸塩 (100mg, 0.35
20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液中にイソ酪酸 (36.2 μL , 0.39mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (74.8mg, 0.39mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (52.8mg, 0.39mmol) およびトリエチル
25 ルアミン (0.18ml, 1.28mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に酢酸エチル、トルエン、水を加えて分配後酢酸エチル-トルエン (1/1) で 2 回抽出し、飽和重層水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1 で溶出) で精製することにより、2-メチル-N

— {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (86.3 mg, 77%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 953, 1086, 1215, 1543, 1635.

- 5 実施例819の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例820～826の化合物を合成した。

実施例820

N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミド

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 954, 1031, 1215, 1514, 1543, 1633.

実施例821

2-メトキシ-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 953, 1112, 1232, 1512, 1647.

実施例822

3, 3, 3-トリフルオロ-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 20 IR (neat) cm^{-1} ; 1013, 1084, 1146, 1552, 1655.

実施例823

N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 955, 1086, 1217, 1551, 1633.

実施例824

2, 2-ジメチル-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 951, 1200, 1535, 1628, 2945.

実施例 8 2 5

2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

LC/MS: $M+1=433.4$

実施例 8 2 6

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} イソニコチンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 650, 945, 1009, 1537, 1633.

実施例 8 2 7

N-イソブチル-N- {シス-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・塩酸塩の合成

実施例 8 1 9 で得た 2-メチル-N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (76 mg, 0.24 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に水素化アルミニウムリチウム (45.6 mg, 1.20 mmol) を加えて 85℃ にて 12 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後水 (46 μL)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (92 μL)、水 (138 μL)、を加えて 30 分攪拌した後、セライト濾過した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール (5% アンモニア水) : クロロホルム = 1/10) にて精製した。精製物の 2-プロパノール溶液に 1N-塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0.25 mL) を加え、30 分攪拌し溶媒を減圧留去後、2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで晶析し、N-イソブチル-N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・塩酸塩 (42.0 mg, 49%) を得た。

LC/MS: $M+1=302.3$

実施例 828

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩の合成

- 5 実施例 820 で得た N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩を得た。

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 1041, 1090, 1223, 1510, 2943.

実施例 829

N- (2-メトキシエチル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 821 で得た 2-メトキシ N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、N- (2-メトキシエチル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

- 20 LC/MS: $M+1=304.2$

実施例 830

N- (シクロプロピルメチル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 25 実施例 823 で得た N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、N- (シクロプロピルメチル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 800, 1211, 1267, 1529, 26

11.

実施例 831

$N-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}-N\text{-ネオペンチルアミン}\cdot\text{一塩酸塩}$ の合成

- 5 実施例 824 で得た 2, 2-ジメチル- $N-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}$ プロパンアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、 $N-(3, 3\text{-ジメチルブチル})-N-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}$ アミン \cdot 一塩酸塩を得た。

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 1115, 1227, 1375, 1518, 2953.

実施例 832

$N\sim 1\sim-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}$ グリシンアミド \cdot 一塩酸塩の合成

- 15 実施例 825 で得た 2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- $N-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}$ アセトアミド (70mg, 0.16 mmol) に 40%メチルアミンメタノール溶液 (5mL) を加えて一晚攪拌した。反応液を減圧留去後シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。精製物の
- 20 2-プロパノール溶液に塩酸-ジエチルエーテル溶液を加えて 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去後 2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで晶析し、 $N\sim 1\sim$ (命名確認要す) - $\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}$ グリシンアミド \cdot 一塩酸塩 (39mg, 79%) を得た。

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 1201, 1267, 1556, 1662, 2943.

実施例 833

$N-\{cis-3-[(4\text{-メチル-1H-インダゾール-5-イル})\text{オキシ}]シクロヘキシル\}-N-(\text{ピリジン-4-イルメチル})$ アミンの合成

- 実施例 411 で得た *cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナミン (100mg, 0.41mmol) のメタノール溶液 (5ml) にイソニコチンアルデヒド (42.8μL, 0.45mmol)、酢酸 (0.23mL, 4.08mmol) を加えて 10 分攪拌後シ
- 5 アノトリ水素化ホウ素ナトリウム (28.2mg, 0.45mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール (5%アンモニア水) /クロロホルム=10/100) にて精製し、N-{*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(ピリジン-4-イルメチル) ア
- 10 ミン (58.7mg, 43%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 941, 1092, 1221, 1508, 1603, 2933.

- 実施例 833 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 834~実施例 8
- 15 36 の化合物を合成した。

実施例 834

N-{*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(ピリジン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩
LC/MS: M+1=337. 3

- 20 実施例 835

N-{*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(ピリジン-2-イルメチル) アミン
IR (neat) cm^{-1} ; 939, 1092, 1221, 1732, 2935.

- 25 実施例 836

エチル N-{*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシネート
LC/MS: M+1=332. 5

実施例 837 2- ({*cis*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5

—イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) エタノールの合成

水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン懸濁液に、実施例 836 で得たエチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシネートを加え、室温で3時間攪拌した。反

- 5 応液に水、2N-水酸化ナトリウム水溶液、水を加え1時間攪拌後セライト濾過した。濾液を濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール (アンモニア水を含む) /クロロホルム=1/10) にて精製し、2- ({cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) エタノール (17.6mg, 40%) を得た。
- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 943, 1057, 1093, 1223, 3188.

実施例 838

メチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエートの合成

- 15 実施例 411 で得た cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100mg, 0.41mmol) のメタノール溶液 (5mL) にアクリル酸メチル (0.04mL, 0.49mmol) を加えて50℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール/クロロホルム=1/10) にて精製し、
- 20 メチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエート (88.0mg, 65%) を得た。
LC/MS: M+1=332.2

実施例 838 の方法に準じて反応を行い、実施例 839 の化合物を合成した。

実施例 839

- 25 tert-ブチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエート
LC/MS: M+1=374.3

実施例 840

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル}-ベータ-アラニン ビス(トリフルオロアセテート)の合成
 トリフルオロ酢酸(5 mL)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、実施例 8 3
 9で得た *tert*-ブチル *N*-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダ
 ゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}- β -アラニエート(106 mg,
 5 0.28 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)を0℃にて加え、室温にて
 2時間攪拌した。反応液を減圧留去後トルエンで共沸させることによって、*N*-
 {*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゴール-5-イル) オキシ] シク
 ロヘキシル}- β -アラニン・二トリフルオロ酢酸塩(196.2 mg,
 quant.)を得た。

10 LC/MS: $M+1=318.2$

実施例 8 4 1

trans-*N*-{4-[(4-エチル-1*H*-インダゴール-5-イル) オキ
 シ] シクロヘキシル}-*N*, *N*-ジメチルアミンの合成

実施例 7 4 4で得た *trans*-4-((4-エチル-1*H*-インダゴール-
 15 5-イル) オキシ) シクロヘキサミン(130 mg, 0.5 mmol)の
 メタノール溶液(3 mL)に酢酸(0.14 mL, 2.5 mmol)、ホルムア
 ルデヒド水溶液(209.3 mg, 2.5 mmol)を加えた後、シアノ水素化
 ホウ素ナトリウム(157.7 mg, 2.5 mmol)を加えて一晩攪拌した。
 反応液に1*N*-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後クロロホルムで3回抽出し無
 20 水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノ
 ール:クロロホルム=0/100~10/100)にて精製し、*trans*-*N*-
 {4-[(4-エチル-1*H*-インダゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキ
 シル}-*N*, *N*-ジメチルアミン(82.3 mg, 57%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 798, 895, 947, 1057, 1498.

25 実施例 8 4 2

N-{*cis*-3-[(4-エチル-1*H*-インダゴール-5-イル) オキシ]
 シクロヘキシル}-*N*, *N*-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

実施例 7 4 5で得た *cis*-3-((4-エチル-1*H*-インダゴール-5-
 イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 8 4 1の方法に準じて反応

- を行い、得られた精製物 (126 mg) の2-プロパノール溶液 (5 ml) に、1 N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.88 mL) を加え、30分攪拌し溶媒を減圧留去後、2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで晶析し、N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩 (85.2 mg, 46%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 982, 1036, 1211, 1257, 1525.

実施例843

- 10 cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

実施例746で得たcis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

- 15 シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 843, 943, 997, 1242, 1446.

実施例844

N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

- 20 trans-3- ((4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 804, 841, 1211, 1259, 152

25 7.

実施例845

trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例744で得たtrans-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-

5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1111, 1321, 1551, 1624, 2937.

実施例 846

trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例 744 で得た trans-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1119, 1231, 1545, 1633, 2933.

15 実施例 847

N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 745 で得た cis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、

20 N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 957, 1111, 1232, 1545, 1632.

実施例 848

25 cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 746 で得た cis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

LC/MS: $M+1=302.3$

実施例 849

- 5 N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 747 で得た trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

- 10 LC/MS: $M+1=302.3$

実施例 850

trans-N-エチル-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 845 で得た trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて、実施例 827 の方法に準じて行い、trans-N-エチル-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 791, 845, 1059, 1213, 1524.

- 20 実施例 851

trans-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

- 25 実施例 744 で得た trans-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを得た。

(b) trans-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オ

キシ] -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

- trans-N- { 4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて、実施例827の方法に準じて行い、trans-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 0.90 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.45 (q, 4H), 1.63 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, $J=8.89\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J=8.89\text{ Hz}$), 8.03 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.89 (br, 1H).

実施例852

N-エチル-N- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 実施例847で得たN- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例827の方法に準じて行い、N-エチル-N- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 799, 1036, 1211, 1257, 1527.

実施例853

N- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成

- (a) N- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例745で得たcis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例819の方法に準じて反応を行い、N- { cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを得た。

(b) N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成

- N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて反応
 5 を行い、N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1012, 1207, 1257, 1456, 1527.

実施例 854

- 10 cis-N-エチル-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

実施例 848 で得た cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、cis-N-エチル-N- {4- [(4-エチル-1H-イン
 15 ダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 812, 1045, 1217, 1261, 1525.

実施例 855

- cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成
 20

実施例 746 で得た cis-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを用いて実施例 853 の方法に準じて行い、cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 800, 1217, 1261, 1525, 2939.

実施例 856

N-エチル-N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

実施例 849 で得た N- {trans-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、N-エチル-N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 800, 1221, 1257, 1458, 1527, 2943.

実施例 857

N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成

実施例 747 で得た trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを用いて実施例 853 の方法に準じて行い、N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1221, 1257, 1458, 1525, 2939.

実施例 858

5- { (2S*4R*6S*) - [(2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] } -4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

20 (a) (2S*4R*6S*) -4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチルの合成

(2S*4S*6S*) -2, 6-ジメチル-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (388mg, 3.00mmol) のジメチルホルムアミド (6ml) 溶液にトリエチルアミン (1.67ml, 12.0mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.76ml, 12.0mmol) を加えて 60℃にて 3 時間攪拌した。

その後二炭酸ジ-tert-ブチル (1.38ml, 6.0mmol) を加えて 60℃にてさらに 2 時間攪拌した。水、5%-硫酸水素カリウムを加えて反応を停止した後に、酢酸エチル-トルエン (1:1) にて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより (2S*4

R*6S*)-4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチル (373 mg, 54%) を得た。

(b) 5- { (2S*4R*6S*)- [(2,6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] }-4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

- 5 (2S*4R*6S*)-4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチル (144 mg, 0.628 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) に 4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (140 mg, 0.945 mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (253 mg, 0.943 mmol) を加えて 100℃ にて 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここにメタノール (3 ml)、4N-塩酸-ジオキサソ (3 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-酢酸エチルにて晶析し、5- { (2S*4R*6S*)- [(2,6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] }-4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩 (30 mg, 16%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1283, 1219, 1209, 1151, 997, 941.

試験例 1

Rh o キナーゼリン酸化阻害アッセイ

- 20 牛の脳抽出画分は、以下のように調製した。すなわち、牛の脳より灰白質を細切後、2倍量の免疫沈降用緩衝液 (10mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris) (pH 7.5), 1% トリトン X-100, 0.5% NP-40, 150mM NaCl, 20mM フッ化ナトリウム, 1mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1mM エチレングリコールビス (β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸 (EGTA), 0.2mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)) に懸濁し、ポリテトラフルオロエチレン製のポット型ホモジェナイザーを用いて組織を破壊した。20,000 g で 15 分間の遠心を行った後、上清を回収し、さらに 100,000 g、60 分間の超遠心を行った。その上清を回収し、牛の脳抽出画分とした。

また、抗 Rh o キナーゼ抗体固定化プレートを以下のように作製した。すなわ

- ち、二次抗体(抗ヤギIgG (Fc) 抗体)をリン酸緩衝生理食塩水(Phosphate-Buffered Saline: PBSで1/300 (1 μ l抗体/300 μ l PBS)に希釈し、96穴ELISAプレート)の各穴に100 μ lずつ添加した。室温で2時間の吸着を行った後、上清を取り除いた。その後、100 μ lのPBSを添加後、上清を取り除いた(この洗浄操作を2
- 5 回実施)。洗浄後、100 μ lのブロッキング緩衝液(0.05% Tween 20、0.25% 牛血清アルブミン(脂肪酸フリー)/PBS)を添加し、室温で1時間のブロッキングを行った。ブロッキング後、100 μ lのブロッキング緩衝液で洗浄を2回行い、PBSで1/200 (0.5 μ l (0.1 μ g)/100 μ l)希釈された一次抗体(抗Rhoキナーゼ)ペプチド抗体)を100 μ l添加し、室温で2時間の吸着を行った。吸着後、100 μ lの
- 10 ブロッキング緩衝液で1回洗浄した。さらに100 μ lのブロッキング緩衝液を添加し、抗Rhoキナーゼ抗体固定化プレートとした。

- 上記プレートを用いて牛脳抽出画分からRhoキナーゼを選択的に固定化し、Rhoキナーゼリン酸化アッセイを行なった。1.5mg/mlに調製した牛の脳抽出液を抗体固定化プレートに100 μ l添加し、4℃、一時間反応させることによって、
- 15 Rhoキナーゼをプレートに固定化した。反応終了後、上清を捨て、100 μ l免疫沈降用緩衝液で3回洗浄した。さらに100 μ l緩衝液A (50 mM Tris (pH 7.5), 10mM MgCl₂, 150mM NaCl)で3回洗浄した。上清を除いたプレートに、上記の反応緩衝液(50mM Tris-HCl(pH 7.5), 2mM EDTA, 10mM MgCl₂)を40 μ l添加した。さらに化合物を含んだアデノシン5'-トリフォスフェイト(ATP)緩衝液(0.1 μ M ATP
- 20 (6 nM [γ -³²P] ATPを含む)、10 μ g ヒストン (HF2A))を調製し、その溶液10 μ lをプレートに加えることによって反応を開始した。反応は、室温4時間で行った。反応停止は、最終濃度75mMのリン酸溶液、50 μ M ATPを添加することによって行った。反応終了後、ベータプレート1205(Wallac社)専用のホスホセルロースフィルターに反応液を50 μ lスポットした。スポット終了後、そのフィルター
- 25 を75mMのリン酸溶液150mlで10分間洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返した。洗浄終了後、そのフィルターを乾燥させ、セロハンの袋で包み、液体シンチレーションカクテルを10ml加えた。そのフィルターにトラップされたエネルギー量(β 線放射能カウント数)をベータプレート1205で測定した。

Rhoキナーゼが含まれていないサンプルのカウント数をバックグラウンド(=

活性0%)とし、化合物が含まれていないサンプルにおけるカウント数(Rhokinaseリン酸化活性)を活性率100%とした。リン酸化反応を50%阻害する化合物濃度をRhokinaseのIC₅₀値とした。

- 5 本試験において、実施例1の化合物のRhokinase IC₅₀値は0.4 μl/mlであった。

試験例2

摘出膀胱排尿筋収縮抑制作用

- ハートレー系雄性モルモット(約7週齢)を頸部打撲後、脱血死させ、膀胱を摘出した後、37℃に保温し、95% O₂ - 5% CO₂にて通気したクレブスーヘンゼ
- 10 ライト栄養液(118.4 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM KH₂PO₄, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 11 mM グルコース)を満たした容量25 mlのマグヌス管内に懸垂した(静止張力1 g)。膀胱標本の張力は等尺性トランスデューサで測定し、アンプ(AP-641G、日本光電)を介してレコーダに記録した。静止張力を負荷後45分間安定化させた後、アセチルコリン0.3~300 μMを用いて、膀胱を収
- 15 縮させた。その後クレブスーヘンゼライト栄養液にて洗浄、安定化させたのち被験物質を100 μg/ml加えて10分後より再度アセチルコリン0.3~300 μMを用いて、膀胱を収縮させた。1回目のアセチルコリンによる最大収縮反応を100%としたときの膀胱収縮率で評価した。結果を図1に示す。

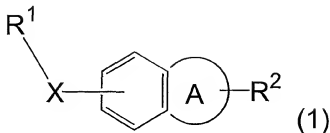
20 産業上の利用の可能性

- 本発明化合物はRhokinase阻害作用を有し、Rhokinaseの阻害およびRhokinase阻害によるNa⁺/H⁺交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による
- 25 疾患(慢性動脈閉塞症、脳卒中)、細胞の過剰増殖・遊走・線維化(例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など)抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受

精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (1) :



[式中、 R^1-X は同一もしくは異なって1~4個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、
 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、
 10 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換も
 しくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、
 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、
 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または
 $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
 15 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子
 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。）を表す。

nは、0、1または2を表す。

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基、置
 換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換
 20 もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置
 換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、
 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアル
 キル基が置換したシクロアルキル基を表す。

25 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無

置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、

- 5 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。但し、 R^2 が窒素原子上の置換基である場合、 R^2 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
- 10 置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

R^8 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

- 15

m は、0、1または2を表す

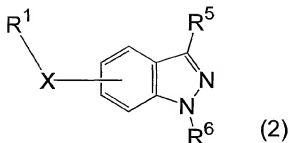
R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。

- 20 R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容さ

れる塩を含有する、R h o キナーゼ阻害剤。

2. 式 (2) :



5 [式中、R¹-X-は同一もしくは異なって1〜4個存在する。

XおよびR¹は請求項1と同じ意味を表し、

R⁵は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無

10 置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：-OR⁸、-N(R⁹)R¹⁰、-CON(R⁹)R¹⁰、-SO₂N(R⁹)R¹⁰、もしくは-S(O)ₘR¹¹で表される基を表し、

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：

-CON(R⁹)R¹⁰、-SO₂N(R⁹)R¹⁰、もしくは-S(O)ₘR¹¹で表される基を表し、

20 R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびmは請求項1と同じ意味を表す]で表される、請求項1記載のR h o キナーゼ阻害剤。

3. Xが式：-N(R³)-で表される基である、請求項1または2記載のR h o キナーゼ阻害剤。

4. Xが式：-N(R³)C(=O)-で表される基である、請求項1または2記載のR h o キナーゼ阻害剤。

5. Xが式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$ で表される基である、請求項1または2記載のRhオキナーゼ阻害剤。

6. Xが式： $-\text{O}-$ で表される基である、請求項1または2記載のRhオキナーゼ阻害剤。

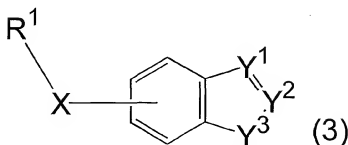
7. R^1 が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の飽和複素環基である、請求項1～6のいずれか一項に記載のRhオキナーゼ阻害剤。

8. 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、または置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、請求項7記載のRhオキナーゼ阻

10 害剤。

9. 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤である、請求項1～6のいずれか1項に記載のRhオキナーゼ阻害剤。

10. 式(3)：



20 [式中、 R^1-X は同一もしくは異なって1～4個存在する。

Xは単結合、または式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、

25 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、

$-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または
 $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子
 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

5 n は、0、1または2を表す。

Y^1 は式： $-C(R^{51})-$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^2 は式：
 $=C(R^{52})-$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^3 は式： $-N(R^6)$
 $-$ で表される基もしくは酸素原子を表す。

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは
 10 無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無
 置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは
 無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もし
 くは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もし
 くは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置
 15 換したシクロアルキル基を表す。

R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアル
 キル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複
 素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキ
 ル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

20 R^{51} および R^{52} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、
 カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシク
 ロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換
 の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは
 無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^6$ 、

25 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは
 $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

m は、0、1または2を表す。

R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置
 換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換

- のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでもよい、置換もしくは無置換の飽和 5 ～ 8 員環の環状アミノ基を表す。

- R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

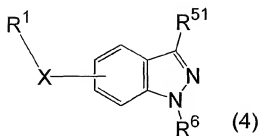
- R^6 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：
- 15 $-\text{CON}(R^9)R^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_m R^{11}$ で表される基を表す。

但し、 R^1-X が 1 個のみ存在する場合、次の化合物を除く。

- (1) X が単結合である場合、 R^1 が水素原子、カルボキシル基、またはアルコキシカルボニル基である化合物、
- 20 (2) X が式： $-\text{O}-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子、無置換アルキル基、カルボキシル基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、または無置換ベンジル基である化合物、
- (3) X が式： $-\text{NH}-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子またはアミノ置換アルキル基である化合物、
- 25 (4) X が式： $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子である化合物、
- (5) X が式： $-\text{NHC}(=\text{O})-$ で表される基である場合、 R^1 がアルキル基、または無置換ベンジル基である化合物、
- (6) X が無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式： $-\text{O}-$ 、

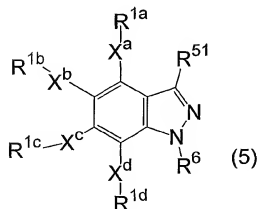
- $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^4)-$,
 $-S(O)_n-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, または
 $-C(=O)-$ で表される基によって置き換えられていない場合、 R^1 が水素原子、または無置換アミノ基である化合物。] で表される化合物もしくはそのプロ
 5 ドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

11. 式 (4) :



- [式中、X、 R^1 、 R^{51} および R^6 は請求項 10 と同じ意味を表す] で表される、
 10 請求項 10 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

12. 式 (5) :



- 15 [式中、 R^{51} および R^6 は請求項 10 と同じ意味を表す。
 X^a 、 X^b 、 X^c 、および X^d は、それぞれ独立して、請求項 10 における X と同じ意味を表す。
 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル

基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、

- 5 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式： $R^{1a}-X^a$ 、 $R^{1b}-X^b$ 、 $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、または R^{1d} が無置換のアルキル基である場合、対応する X^a 、 X^b 、 X^c 、または X^d

- 10 は式： $-C(=O)-$ で表される基ではない。] で表される、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

13. R^{1b} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素

15 芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

14. R^{1a} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素
- 20 芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15. X^b が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または
- 25 $-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

16. X^a が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または

$-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

17. 式: $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

18. 式: $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、
5 請求項15記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

19. 式: $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- 10 20. 式: $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項16記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

21. 式: R^{1a} および X^a で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項17記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容

- 15 される塩:

(i) R^{1a} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^a が単結合である、または、

(ii) X^a が式: $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

- 20 22. 式: R^{1a} および X^a で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:

(i) R^{1a} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^a が単結合である、または、

- 25 (ii) X^a が式: $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

23. X^a で表される基が、式: $-O-$ で表される基である、請求項22記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩:

24. 請求項10~23のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ

グまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

25. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする尿失禁治療剤。

26. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項1記載の式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される

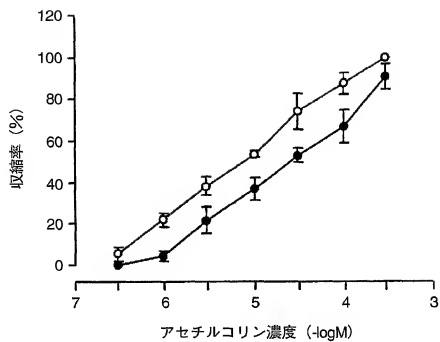
5 塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

27. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項10記載の式(3)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

28. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項2記載の式(2)で
10 表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

1/1

FIG.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46,
A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08,
25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/81303 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG.), 01 November, 2001 (01.11.01), Examples 9, 83, 92 & US 2001/047031 A1	10, 11, 24
P, X	WO 01/56988 A1 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha), 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; examples (Family: none)	1-3, 7-11, 24
X	WO 00/27819 A1 (Schering AG), 18 May, 2000 (18.05.00), Claims; examples 2, 72 & DE 19910396 A & BR 9915553 A & EP 1129074 A1 & NO 2001002245 A	10, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 September, 2002 (13.09.02)Date of mailing of the international search report
08 October, 2002 (08.10.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/06173 A1 (Eli Lilly and Co.), 10 February, 2000 (10.02.00), Claims; example 3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10,11,24
X	JP 11-310568 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), Claims; compound 1a-21	10,11,24
X	US 5880151 A (Tularic Inc.), 09 March, 1999 (09.03.99), Claims; example 15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10,11,24
P,X	US 2001/034346 A1 (UK), 25 October, 2001 (25.10.01), Page 7; Par. No. [0089] & GB 2360280 A	10,11
X	US 5444038 A (Zenrca Ltd.), 22 August, 1995 (22.08.95), Example 14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10,11
X	WO 95/00509 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 05 January, 1995 (05.01.95), Table 3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10,11
X	JP 03-254698 A (Konica Corp.), 13 November, 1991 (13.11.91), Page 9, III-2 (Family: none)	10-12
X	EP 195238 A1 (Bayer AG), 24 September, 1986 (24.09.86), Examples & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12
X	WO 93/18008 A1 (Zeneca Inc.), 16 September, 1993 (16.09.93), Examples & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 02-48670 A (Konica Corp.), 19 February, 1990 (19.02.90), Table 1 (Family: none)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER), 17 November, 1977 (17.11.77), Claims; examples & JP 52-133982 A	10-12, 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2.
- ☒
- Claims Nos.: 25

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The scope of "compounds having Rho kinase inhibiting activity" cannot be specified even with consideration given to the common general technical knowledge at the time of filing; therefore claim 25 does not satisfy the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

Claims 1, 3-6, 9, 10, and 24-27 include extremely many compounds, but only a small part of the compounds described in the claims are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, this search has been carried out with priority given to the part of compounds which are supported by the description and disclosed.

As to claims 2, 7, 8, 11-23, and 28, complete search has been carried out.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D, A61K, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 01/81303 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2001. 11. 01, 実施例9, 83, 92 & US 2001/047031 A1	10, 11, 24
P, X	WO 01/56988 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 2001. 08. 09 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 7-11, 24
X	WO 00/27819 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT), 2000. 05. 18 特許請求の範囲, 実施例2. 72 & DE 19910396 A & BR 9915553 A & EP 1129074 A1 & NO 2001002245 A	10, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「B」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願口以後に公表されたもの

「L」優先権主張に基礎を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 09. 02

国際調査報告の発送日

08.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区役所三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡崎 英穂



4 C 9166

電話番号 03-35681-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/06173 A1 (ERI LILLY AND COMPANY) 2000.02.10 特許請求の範囲, 実施例 3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10, 11, 24
X	JP 11-310568 A (日産化学工業株式会社) 1999.11.09 特許請求の範囲, 化合物1a-21	10, 11, 24
X	US 5880151 A (TULARIC INC.) 1999.03.09 特許請求の範囲, 実施例15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10, 11, 24
P, X	US 2001/034346 A1 (UK) 2001.10.25 第7頁[0089] & GB 2360280 A	10, 11
X	US 5444038 A (ZENRCA LIMITED) 1995.08.22 実施例14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10, 11
X	WO 95/00509 A1 (KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 1995.01.05, TABLE3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10, 11
X	JP 03-254698 A (コニカ株式会社) 1991.11.13 第9頁 III-2 (ファミリーなし)	10-12
X	EP 195238 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1986.09.24 実施例 & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12
X	WO 93/18008 A1 (ZENECA INC.) 1993.09.16 実施例 & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12
X	JP 02-48670 A (コニカ株式会社) 1990.02.19 表1 (ファミリーなし)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER) 1977.11.17 特許請求の範囲, 実施例 & JP 52-133982 A	10-12, 24

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 25 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
「Rホキナーゼ阻害活性を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲25はPCT6条における明確性の要件を欠いている。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1, 3-6, 9, 10, 24-27 は非常に多数の化合物に関する発明を包含している。しかし、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームに記載された化合物のごくわずかな部分に過ぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分を中心に行った。

請求の範囲 2, 7, 8, 11-23, 28 については、完全な調査を行った。